

ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DE SODIO  
MEDIANTE UNA MUESTRA DE ORINA AISLADA  
FRENTE A LA ORINA DE 24 HORAS.  
DESARROLLO DE UN MÉTODO DE ESTIMACIÓN  
Y ESTUDIO DE VALIDACIÓN EN MUESTRAS  
ALEATORIAS

**Julio Leonel Chevarría Montesinos**

Per citar o enllaçar aquest document:

Para citar o enlazar este documento:

Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/668089>

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**TESIS DOCTORAL**

**TÍTULO**

*Estimación de la ingesta de sodio mediante una muestra de orina aislada frente a la orina de 24 horas. Desarrollo de un método de estimación y estudio de validación en muestras aleatorias.*

**Autor**

**Julio Leonel Chevarría Montesinos**

**Año**

**2019**



TESIS DOCTORAL

TÍTULO

Estimación de la ingesta de sodio mediante una muestra de orina aislada frente a la orina de 24 horas. Desarrollo de un método de estimación y estudio de validación en muestras aleatorias.

Autor

Julio Leonel Chevarría Montesinos

Año

2019

PROGRAMA DE DOCTORAT EN PSICOLOGIA, SALUT I  
QUALITAT DE VIDA

Dirigida por:

Dr. Juan Carlos Sevilla Moya

Tutor/a:

Dra. Monserrat Planes Pedra

Memoria presentada para optar al título de doctor por la Universidad de Girona

## **Lista de Abreviaturas.**

ACV:	Accidente cerebro vascular
AIT:	Accidente isquémico transitorio
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ERC:	Enfermedad Renal Crónica.
PRCS:	Plan de Reducción del Consumo de Sal
FLEMENGHO:	Flemish Study on Environment, Genes and Health Outcomes
EPOGH:	European Project on Genes in Hypertension
TOPH:	Trials of Hypertension Prevention
INTERSALT:	Intersalt cooperative research group
NaO24 horas:	sodio en orina de 24 horas
CrO24 horas:	Creatinina en orina de 24 horas.
OA:	Orina aislada
OE:	Orina espontanea
O24 horas:	Orina de 24 horas
SOM:	Segunda orina de la mañana
PABA:	Para-amino-benzoico
EGFR:	Filtrado glomerular estimado
NaOE:	sodio en orina espontánea
CrOE:	Creatinina en orina espontánea
NaCl:	Cloruro de sodio
NHANES:	National Health and Nutrition Examination Survey
TFG:	Tasa de filtrado glomerular
IMC:	Índice de masa corporal
SOM:	Segunda orina de la mañana
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
MDRD:	Modification of diet in renal disease
PA:	Presión arterial
ROC	Receiver operator curve
AUC:	Área bajo la curva
CAP =	Centro de atención primaria
ISRAA:	Inhibidores del sistema renina angiotensina
Cols:	Colaboradores
CCI:	Coefficiente de correlación intraclase
CCC:	Coefficiente de correlación de consistencia
VPP =	Valor predictivo positivo
VPN:	Valor predictivo negativo

## **Lista de Figuras.**

Gráfico 1. Costos y AVAC para una población de adultos de EE. UU. De 40 a 85 años de edad bajo 2 estrategias de reducción de sodio en la dieta de la población en comparación con no hacer nada. ....	26
Gráfico 2. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método de Tanaka (75). ....	47
Gráfico 3. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método INTERSALT, A en varones y B en mujeres (54). ....	48
Gráfico 4. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método de Kawasaki (77). ....	50
Gráfico 5. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método de Toft (111). ....	52
Gráfico 6. Gráfico de Bland Altman, relación entre el sodio medido y el sodio estimado, Ogura y cols (98). ....	54
Gráfico 7. Distribución de los pacientes participantes en el estudio. ....	76
Gráfico 8. Motivos por los que se excluyeron pacientes del estudio (número). ....	81
Gráficos 9. Relación entre las diferentes variables y el consumo de sodio >150 mEq/día. ....	98
Gráfico 10. Gráficos P-P plot de residuales estandarizados. ....	115
Gráficos 11. Linealidad y homogeneidad de variancias. ....	116
Gráfico 12. Test de linealidad de Passing y Bablock para estimar el sodio en orina de 24 horas. ....	125
Gráfico 13. Gráficos de Bland Altman para estimar el sodio en orina de 24 horas... ..	126
Gráfico 14. Método de Kaplan Meier para estimar el sodio en orina de 24 horas. ..	127
Gráfico 15. Curvas ROC para estimar el sodio en orina de 24 horas > 100 mEq/día. ....	128
Gráfico 16. Curvas ROC para estimar el sodio en orina de 24 horas >150 mEq/día. ....	128
Gráfico 17. Influencia del tiempo de recolección de la muestra de orina para estimar la ingesta de sodio en sujetos con una dieta diaria de 6 g (a), 10 g (b) y 15 g (c). Las líneas punteadas indican la dieta diaria estimada con orina de 24 horas. P> 0,05 vs 24 horas. ....	144

## **Lista de Tablas.**

Tabla 1. Métodos de evaluación de la ingesta de sal. ....	40
Tabla 2. Resumen sobre las características de las fórmulas descritas previamente.....	52
Tabla 3. Pacientes mal reportados. ....	76
Tabla 4. Distribución según el sexo de los pacientes no reportados.....	77
Tabla 5. Pacientes reportados según el CAP. ....	77
Tabla 6. Distribución según el sexo de los pacientes que participaron. ....	78
Tabla 7. Relación de pacientes incluidos, excluidos y que negaron participar.....	78
Tabla 8. Relación de participantes según el CAP y profesión. ....	79
Tabla 9. Diferencia entre la edad según se evaluaron o no.....	79
Tabla 10. Relación entre el sexo según se evaluaron o no.....	80
Tabla 11. Relación de participantes evaluados y no respecto al centro de salud.....	80
Tabla 12. Relación de pacientes incluidos, excluidos y que negaron participar.....	82
Tabla 13. Relación de pacientes según se incluyeron o excluyeron. ....	82
Tabla 14. Relación entre el sexo y si los pacientes fueron incluidos o no.....	83
Tabla 15. Relación de pacientes incluidos o excluidos respecto al centro de salud. ...	83
Tabla 16. Análisis de valores perdidos. ....	85
Tabla 17. Características generales de la población incluida. ....	87
Tabla 18. Edad, peso y talla de la población incluida.....	87
Tabla 19. Resultados de análisis de laboratorio de la población incluida. ....	87
Tabla 20. Pacientes con sedimento y criterios DANISH adecuado.....	88
Tabla 21. Relación entre las características generales de la población seleccionada y no seleccionada. ....	88
Tabla 22. Relación entre la edad, peso y talla de la población seleccionada y no seleccionada. ....	89
Tabla 23. Características generales de la población seleccionada. ....	89
Tabla 24. Edad, talla, peso y número de tratamientos en los pacientes seleccionados. ....	90
Tabla 25. Resultados de análisis de laboratorio de los pacientes seleccionados. ....	90
Tabla 26. Relación entre el consumo de sal y variables categóricas. ....	91
Tabla 27. Relación entre el consumo de sal y variables cuantitativas. ....	91
Tabla 28. Relación entre el consumo de sal >150 mEq/día y variables categóricas. ...	96
Tabla 29. Relación entre el consumo de sal >150 mEq/día y variables cuantitativas. ...	98
Tabla 30. Sumario del modelo de regresión de consumo de sal.....	103
Tabla 31. Tabla ANOVA para el modelo de regresión de consumo de sal. ....	103
Tabla 32. Coeficientes de regresión lineal para excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día para el modelo de regresión de consumo de sal.....	103
Tabla 33. Ajuste del modelo de regresión para excreción de sodio en orina de 24 horas >100 mEq/día. ....	104
Tabla 34. Modelo de regresión logística para excreción de sodio en orina de 24 horas >100 mEq/día.....	104
Tabla 35. Ajuste del modelo de regresión para excreción de sodio en orina de 24 horas >150 mEq/día. ....	104
Tabla 36. Modelo de regresión logística para excreción de sodio en orina de 24 horas >150 mEq/día.....	104
Tabla 37. División de la muestra para modelo predictivo y validación interna. ....	105
Tabla 38. Diferencia entre las características generales entre los modelos 01. ....	106
Tabla 39. Diferencia entre las características generales entre los modelos. ....	107

Tabla 40. Modelos según criterio Cp de Mallow para el modelo máximo.....	109
Tabla 41. Modelos según criterio Cp de Mallow con variables seleccionadas. ....	110
Tabla 42. Modelos según criterio Cp de Mallow con FG estimado (CKD-EPI).....	110
Tabla 43. Descripción general de variables incluidas del modelo elegido .....	111
Tabla 44. Sumario del modelo elegido. ....	111
Tabla 45. Tabla ANOVA del modelo elegido. ....	111
Tabla 46. Coeficientes de regresión lineal del modelo elegido para excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día.....	112
Tabla 47. Valores alejados e influyentes, residuales externamente estudentizados. .	112
Tabla 48. Valores alejados e influyentes, valor leverage.....	113
Tabla 49. Test de normalidad para la distribución de residuales. ....	115
Tabla 50. Análisis de colinealidad para el modelo. ....	119
Tabla 51. Descripción general de variables incluidas en el modelo corregido.....	119
Tabla 52. Sumario del modelo corregido.....	120
Tabla 53. Tabla ANOVA del modelo corregido.....	120
Tabla 54. Coeficientes de regresión lineal del modelo corregido para excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día. ....	120
Tabla 55. Sumario del modelo en el grupo de validación.....	122
Tabla 56. Validez de la ecuación para estimar sodio en orina de 24 horas > 100 mEq/día. ....	129
Tabla 57. Validez de la ecuación para estimar sodio en orina de 24 horas > 150 mEq/día. ....	130
Tabla 58. Interpretación de los cocientes de probabilidad (likelihood ratios). ....	130
Tabla 59. Análisis de la ingesta de sodio en orina de 24 horas mediante una muestra de orina aislada mediante los métodos de Tanaka, Kawasaki y Danish. ....	161

## **Lista de Ecuaciones.**

Ecuación 1. Creatinina estimada en orina de 24 horas (mg/día), método de Tanaka. .46	46
Ecuación 2. sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), método de Tanaka. ....46	46
Ecuación 3. sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), corrección logarítmica, método de Tanaka. ....46	46
Ecuación 4. sodio estimado en orina de 24 horas, método INTERSALT, en varones y mujeres. ....47	47
Ecuación 5. Creatinina estimada en orina de 24 horas (mg/día), método Kawasaki, en varones y mujeres. ....49	49
Ecuación 6. sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), método de Kawasaki. ..50	50
Ecuación 7. Creatinina estimado en orina de 24 horas (mg/día), método Toft , en varones y mujeres. ....51	51
Ecuación 8. sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), corrección logarítmica, método de Toft .....51	51
Ecuación 9. sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), Mann y cols. ....53	53
Ecuación 10. Ecuación para estimar el sodio en orina de 24 horas según el análisis de regresión.....120	120
Ecuación 11. Ecuación final para estimar el sodio en orina de 24 (coeficientes normalizados).....121	121

## **Dedicatoria.**

A:

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo este tiempo.

Mis padres Yanet Montesinos y Rodrigo Chevarría, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaron. Mamá gracias por tu constante empuje y fuerza, todo esto te lo debo a ti.

Mis hermanos Franz, Margarita y Elisse, por quererme y apoyarme siempre, esto también se lo debo a ustedes.

Mi amada esposa, amiga y compañera Glendy Parada Hermoza, que durante todos estos años ha sido un constante soporte, ayuda, la energía y amor que han hecho falta para culminar con éxito este trabajo.

Mis hijos Rodrigo y Alba, que son la nueva y renovada inspiración para tratar de ser mejor persona, mejor médico y sobre todo para que vean en mí un ejemplo a seguir.

## **Agradecimientos:**

A la Universidad de Girona por la oportunidad de estudiar y realizar la presente investigación.

Al Hospital de Palamós y en el especial al servicio de Investigación y recerca por su apoyo, confianza, recursos y invaluable estímulo, que en la persona del Dr. Jordi Coderch han sido de tanta ayuda, así mismo al Servicio de Nefrología y la Dra. Rosa García Osuna que creyó en mí y me dio la oportunidad de trabajar junto a ella.

Al Servicio de salud del Baix Empordà, a los médicos y enfermeras que tan desinteresadamente han participado en la realización de esta investigación, y ayudaron a formar el grupo de investigación del sodio.

A todos los pacientes que sin su desinteresada participación no hubiera sido posible dar un pequeño paso más en esta labor que es cuidar de su bienestar y salud.

Un especial agradecimiento a mis tutores: Dr. Juan Carlos Sevilla y Dra. Monserrat Planes, que como un faro en la oscuridad son la luz que guía hacia el desarrollo de un objetivo tan grande, con su pragmatismo y calidad humana hacen el camino más llano y posible. Gracias sinceramente por toda vuestra paciencia, por su constante soporte y ánimos durante este tiempo... ha sido un largo camino, y lo mejor ha sido no sentirse sólo durante todo este tiempo, contar con vuestra amistad y sobre todo vuestra sabiduría, y ahora gracias a vuestros consejos y correcciones hoy puedo culminar este trabajo.

Finalmente, lo más importante es agradecer a mi familia por su apoyo, comprensión (es decir, ¡la tolerancia!) durante este largo camino. Agradezco a mis padres Yanet y Rodrigo, a mis hermanos Franz, Margarita y Elisse, y sobre todo a mi querida esposa y mejor amiga Glendy Parada, que junto con mis dos pequeñines Rodrigo y Alba han sido una constante fuente de amor, cariño y energía para seguir adelante... Muchas gracias.

## **Índice general.**

Lista de Abreviaturas.....	2
Lista de Figuras.....	3
Lista de Tablas.....	4
Lista de Ecuaciones.....	6
Dedicatoria.....	7
Agradecimientos:.....	8
Índice general.....	9
Resúmenes en castellano, catalán e inglés.....	13
INTRODUCCIÓN:.....	16
1. Un poco de historia.....	16
2. Recomendaciones para el consumo de sodio.....	21
3. Consumo actual de sodio en nuestro entorno.....	24
4. Consumo de sodio y calidad de vida.....	25
5. Métodos utilizados para evaluar la ingesta de sodio.....	30
5.1 Evaluación basada en el contenido de la dieta.....	31
5.1.1 Método de pesado.....	31
5.1.2 Método de cuestionario.....	31
5.1.3 Medición antes de la ingesta.....	32
5.2 Evaluación de la excreción en orina.....	32
5.2.1 Muestra de orina de 24 horas.....	32
5.2.2 Métodos alternativos de recogida de muestras de orina.....	34
5.2.3 Muestras de orina aislada.....	34
5.2.4 Medición de la orina de la noche.....	35
5.2.5 Medición de la segunda muestra de orina después de despertarse.....	36
5.2.6 Medición mediante una muestra aislada de orina al azar.....	36
5.2.7 Evaluación a través de un sensor de sal o tiras reactivas.....	39
6. Estudios que comparan diferentes métodos.....	41
6.1 Estudios que comparan la orina de 24 horas con orina aislada de la noche.....	41
6.2 Estudios que comparan las muestras de 24 horas con muestras aisladas.....	42
6.3 Estudios que comparan las muestras de 24 horas con otras técnicas de muestreo.....	43
7. Fórmulas publicadas para estimar el sodio en orina de 24 horas.....	45
7.1 Índice sodio creatinina.....	45
7.2 Método de Tanaka.....	45
7.3 Método basado en el estudio INTERSALT.....	47
7.4 Método de Kawasaki.....	49
7.5 Método de Toft (Danish).....	50
8. Estudios de validación importantes.....	53
8.1 Estudio de Mann y cols.....	53
8.2 Estudio de Ogura y cols.....	53
METODOLOGÍA.....	55
Finalidad.....	55
Justificación.....	55
Factibilidad.....	56
Hipótesis y objetivos.....	57
1. Hipótesis.....	57
2. Objetivo general.....	57

3.	Objetivos específicos.....	57
3.1	Objetivo principal.....	57
3.2	Objetivos secundarios.....	57
	Diseño y métodos.....	59
1.	Tipo de estudio.....	59
2.	Ámbito.....	59
3.	Población diana.....	59
4.	Población de estudio.....	59
5.	Criterios de selección.....	59
5.1.	Criterios de Inclusión.....	59
5.2.	Criterios de exclusión.....	60
6.	Muestra.....	60
7.	Procedimiento de reclutamiento.....	62
8.	Variables del estudio.....	63
8.1.	Variables principales.....	63
8.2.	Otras variables independientes.....	64
9.	Intervención.....	64
9.1.	Recolección de la muestra de orina.....	65
9.2.	Preparación y análisis de las muestras de orina y sangre.....	66
9.3.	Validación de la recolección de orina de 24 horas.....	67
9.4.	Métodos de recogida y registro de datos.....	68
10.	Estrategia de análisis.....	69
11.	Procedimientos del estudio.....	72
11.1.	Preparación del equipo de investigación.....	72
11.2.	Reclutamiento.....	73
11.3.	Seguimiento.....	73
12.	Aspectos éticos y legales.....	73
13.	Comentarios finales.....	74
	RESULTADOS.....	75
1.	Primera fase: Evaluación general de los pacientes.....	75
1.1.	Análisis de datos reportados.....	75
1.2.	Análisis general de pacientes.....	76
1.2.1.	Evaluación de pacientes no reportados.....	77
1.2.2.	Evaluación de los pacientes reportados en el estudio.....	77
1.2.3.	Características generales de los pacientes reportados.....	78
1.2.4.	Análisis según el CAP y perfil del reclutador.....	78
1.2.5.	Análisis de la relación según los pacientes fueron o no reportados.....	79
1.2.6.	Evaluación de los pacientes no incluidos.....	80
1.2.7.	Evaluación general de los pacientes incluidos.....	81
1.2.8.	Análisis inferencial entre pacientes incluidos y excluidos/negaron participar.....	82
2.	Segunda Fase: Evaluación de los pacientes incluidos.....	84
2.1.	Análisis de valores perdidos.....	85
2.2.	Análisis de variables con valores extremos.....	86
2.3.	Análisis general de los pacientes finalmente incluidos.....	86
2.4.	Análisis de la relación entre pacientes seleccionados y no seleccionados.....	88
2.5.	Análisis del consumo de sal.....	89
2.6.	Análisis bi-variado sobre el consumo de sal.....	91
2.6.1.	Consumo de sal y variables categóricas.....	91

2.6.2.	Consumo de sal y variables cuantitativas. ....	91
2.7.	Análisis del consumo (elevado) de sodio mayor de 150.....	96
2.7.1.	Consumo de sal elevado y variables categóricas. ....	96
2.7.2.	Consumo de sal elevado y variables cuantitativas. ....	96
2.8.	Análisis de regresión para el consumo de sal. ....	103
3.	Tercera fase: Análisis de regresión del modelo predictivo. ....	105
3.1.	Randomización de la muestra. ....	105
3.2.	Comparabilidad de ambos grupos.....	105
3.3.	Modelo predictivo. ....	107
3.4.	Modelos valorados. ....	109
3.4.1.	Modelo máximo. ....	109
3.4.2.	Modelo con variables seleccionadas.....	109
3.4.3.	Modelo elegido. ....	111
3.5.	Análisis de regresión lineal del modelo sin corrección. ....	111
3.6.	Análisis de diagnósticos del modelo.....	112
3.6.1.	Análisis de valores alejados de Y (sodio en orina de 24 horas).112	
3.6.2.	Análisis de valores alejados X (variables explicativas). ....	113
3.6.3.	Valores influyentes sobre los parámetros. ....	113
1.1.1.1.	Distancia de COOK.....	113
1.1.1.2.	Razón de COVARIANCIA.....	113
1.1.1.3.	DFFIT.....	114
1.1.1.4.	DFBETAS.....	114
3.6.4.	Comprobación del supuesto de normalidad. ....	114
3.6.5.	Comprobación de la linealidad y de la homogeneidad de variancias. ....	115
3.6.6.	Comprobación del supuesto de independencia. ....	119
3.6.7.	Detección de colinealidad. ....	119
3.7.	Modelo final corregido. ....	119
3.8.	Enunciado final de la ecuación. ....	120
3.9.	Validación del modelo .....	121
3.10.	Valoración de la reproducibilidad.....	122
3.10.1.	Coefficiente de correlación intraclase. ....	122
3.10.2.	Coefficiente de correlación de Lin. ....	122
3.10.3.	Regresión de Passing y Bablock. ....	123
3.10.4.	Método de Bland y Altman.....	125
3.10.5.	Método de Kaplan-Meier.....	126
3.11.	Valoración de la validez.....	127
3.11.1.	Curvas ROC. ....	127
3.11.2.	Análisis de valores >100 mEq/día. ....	129
3.11.3.	Análisis de valores > 150 mEq/día. ....	129
DISCUSIÓN.	.....	131
1.	Primera fase. ....	131
1.1.	Sobre el reclutamiento y selección de la población. ....	131
2.	Segunda fase. ....	134
2.1.	Sobre las características generales de la población.....	134
2.2.	Sobre el error en la recolección de orina. ....	136
2.3.	Análisis del consumo de sal.....	138
2.4.	Volumen de orina.....	140
2.5.	Excreción de creatinina.....	141
2.6.	Sodio en orina espontanea. ....	142

2.7.	Creatinina en sangre.....	145
2.8.	Índice de masa corporal y Obesidad .....	146
2.9.	Edad y consumo de sal.....	147
2.10.	Número de antihipertensivos. ....	148
2.11.	Diuréticos.....	148
2.12.	Análisis multifactorial.....	149
3.	Tercera fase.....	151
3.1.	Modelo predictivo.....	151
3.2.	Reproducibilidad.....	153
3.3.	Concordancia. ....	157
3.4.	Utilidad Clínica.....	158
3.5.	Validez.....	159
	LIMITACIONES.....	163
	CONCLUSIONES GENERALES.....	166
	BIBLIOGRAFÍA.....	168
	ANEXOS.....	182
1.	Diagrama de flujo – Selección de casos.....	182
2.	Diagrama de flujo – Visita programada.....	182
3.	Hoja de Información al paciente.....	184
4.	Consentimiento informado del paciente.....	186
5.	Propuesta costes de laboratorio del estudio.....	187
6.	Hoja de registro de procesos.....	188
7.	Estudio retrospectivo previo.....	189
8.	Plan de ejecución y cronograma.....	191
9.	Grupo de estudio SODIO.....	192

## **Resúmenes en castellano, catalán e inglés.**

### **Estimación de la ingesta de sodio mediante una muestra de orina aislada frente a la orina de 24 horas. Desarrollo de un método de estimación y estudio de validación en muestras aleatorias.**

#### **Introducción:**

Las recomendaciones para el consumo de sodio se han determinado en gente sana y joven, existen pocos estudios en pacientes hipertensos. La orina de 24 horas (O24 horas) es el gold estándar para cuantificar la ingesta de sodio, sin embargo su uso es difícil rutinariamente debido a la dificultad e inconvenientes que tiene su recolección. Nuestra hipótesis consiste en que es posible estimar el consumo de sodio mediante una muestra de orina aislada. El objetivo de este estudio es desarrollar un método de estimación del consumo de sodio en O24 horas mediante una muestra de orina aislada (OA), analizar la fiabilidad, concordancia y utilidad clínica.

#### **Material y Métodos:**

Estudio observacional, transversal y aleatorizado de una cohorte poblacional en pacientes con hipertensión, entre Marzo-2014 a Junio-2015, en el Baix Empordà. Se obtuvieron muestras de O24 horas y OA por paciente. Se registraron la edad, sexo, peso, talla, IMC, DM, tratamiento antihipertensivo, creatinina, sodio, potasio, cloro, glucosa, urea en orina y sangre, volumen de orina. El modelo predictivo se ha desarrollado mediante regresión lineal múltiple, seleccionando la mejor ecuación con el criterio de Akaike, parsimonia y principio jerárquico. Se valoró la reproducibilidad con el coeficiente de correlación intraclase (CCI), concordancia con gráficos de Bland-Altman, la validez mediante la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, la utilidad clínica mediante el método de “survival agreement plot” y finalmente la fiabilidad mediante el test de validación.

#### **Resultados:**

Se han randomizado 1.500 pacientes, de estos 1.327 (88,5%) fueron evaluados para ser incluidos, 673 (44,9%) realizaron las muestras de orina y sangre, finalmente 374 (24,9%) cumplían todos los requisitos para ser analizados. La edad media fue de 67,7 años (DE 11,4), la talla 163 cm (DE 9,95), peso 78,8 Kg (DE 15), IMC 29,3 kg/m<sup>2</sup> (DE 4,7), número de fármacos 1,62 (DE 0,9), 56,1% fueron varones, 22,2% diabéticos, 43,6% tenían diuréticos. El sodio medio en sangre fue 142,1 mEq/L (DE 2,7), el sodio O24 horas 143,8 mEq/día (DE 57,6), el sodio en OA 103,8 mEq/L (DE 43,2), la creatinina en sangre 0,96 mg/dL (DE 0,23), creatinina en O24 horas 1426,6 mg/día (DE 482,7), volumen de O24 horas 1576,7 ml/día (DE 541,6). Los factores asociados a un mayor consumo de sodio fueron el sexo masculino (OR 3,03 IC95% 1,9 a 4,7), edad, talla, peso, IMC, sodio en OA, volumen de orina, TFG (p = 0,001). En el análisis de regresión múltiple las principales variables asociadas con un mayor consumo de sodio fueron la edad, peso y sexo (p = 0,001). Para el modelo predictivo las principales variables utilizadas fueron el sodio en OA, creatinina en OA, edad, sexo y peso con una p = 0,001, coeficiente R<sup>2</sup>: 0,49, CCI de acuerdo 0,48 y concordancia 0,54, se halló una diferencia >50 mEq/día en 25,8%, la sensibilidad para >100 mEq/día fue 82,8%, y especificidad para >150 mEq/día de 96,4%, VPP 86,4% para ambos y un ABC de 0,89 y 0,83 respectivamente.

#### **Conclusiones:**

El consumo de sodio en el Baix Empordà se encuentra por encima de las recomendaciones oficiales de consumo de sodio, especialmente en varones, con sobrepeso y población joven. El modelo elegido mediante una muestra de OA es reproducible, tiene buena concordancia, validez, fiabilidad y utilidad clínica frente a la O24 horas, que representa una mayor carga de trabajo y tiene un elevado margen de error. El método propuesto tiene un bajo coste,

facilitaría la monitorización y control, permitiendo mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes a largo plazo.

### **Estimation of sodium intake by an isolated urine sample against 24-hour urine collection. Development of an estimation method and validation study in random samples.**

#### **Introduction:**

The recommendations for sodium consumption have been determined mainly in healthy and young people, there are few studies in hypertensive patients. The 24 horas urine collection (24 horasUC) is the gold standard for quantifying sodium intake, however its use is difficult routinely due to the difficulty and inconvenience of its collection. Our hypothesis is that it is possible to estimate the consumption of sodium by an isolated urine sample. The objective of this study is to develop a method to estimate the sodium consumption in 24 horasUC with an isolated urine sample (IUS), to analyze the reliability, concordance and clinical utility.

#### **Material and methods:**

Observational, cross-sectional and randomized study of a population cohort in patients with hypertension, between March-2014 to June-2015, in the Baix Emporda. Samples of 24 horasUC and IUS were obtained. Age, sex, weight, height, BMI, DM, antihypertensive treatment, creatinine, sodium, potassium, chloride, glucose, urea in urine and blood, urine volume were recorded. The predictive model has been developed by multiple linear regression, selecting the best equation with the Akaike criterion, parsimony and hierarchical principle. Reproducibility was assessed with the intraclass correlation coefficient (ICC), concordance with Bland-Altman graphs, validity through sensitivity, specificity, predictive values, clinical utility through the "survival agreement plot" and finally reliability through the validation test.

#### **Results:**

1,500 patients have been randomized, of these 1.327 (88.5%) were evaluated to be included, 673 (44.9%) performed the urine and blood samples, finally 374 (24.9%) fulfilled all the requirements to be analyzed. The average age was 67.7 years (SD 11.4), height 163 cm (SD 9.95), weight 78.8 kg (SD 15), BMI 29.3 kg/m<sup>2</sup> (SD 4.7), number of anti hypertensive medication 1.62 (SD 0.9), 56.1% were male, 22.2% diabetic, 43.6% had diuretics. Mean sodium in blood was 142.1 mEq/L (SD 2.7), sodium 24 horasUC 143.8 mEq/day (SD 57.6), sodium in US 103.8 mEq/L (SD 43.2), blood creatinine 0.96 mg/dL (SD 0.23), creatinine in 24 horasUC 1426.6 mg/day (SD 482.7), 24 horasUC volume 1576.7 ml/day (SD 541.6). The main factors associated with increased sodium intake were male sex (OR 3.03 95% CI 1.9 to 4.7), age, height, weight, BMI, sodium in US, urine volume, GFR (p = 0.001). In the multiple regression analysis, the main variables associated with greater sodium consumption were age, weight and sex (male) (p = 0.001). For the predictive model, the main variables used were sodium in US, creatinine in US, age, sex and weight with p = 0.001, coefficient R<sup>2</sup>: 0.49, according CCI 0.48 and concordance CCI 0.54, a difference >50 mEq/day in 25.8%, the sensitivity for >100 mEq/day was 82.8%, and specificity for >150 mEq/day was 96.4%, PPV 86.4% for both and a AUC 0.89 and 0.83 respectively.

#### **Conclusions:**

The consumption of sodium in the Baix Emporda is above the official recommendations, especially in males, overweight and young population. The model chosen through a IUS is reproducible, has good agreement, validity, reliability and clinical utility against 24 horasUC, which represents a greater workload and has a high margin of error. The proposed method has a low cost, would facilitate monitoring and control, allowing to improve the treatment and finally the quality of life of patients in the long term.

## **Estimació de la ingesta de sodi mitjançant una mostra d'orina aïllada enfront de l'orina de 24 hores. Desenvolupament d'un mètode d'estimació i estudi de validació en mostres aleatòries.**

### **Introducció:**

Les recomanacions per al consum de sodi s'han determinat principalment en gent sana i jove, hi ha pocs estudis en pacients hipertensos. L'orina de 24 hores (O24 hores) és el gold estàndard per quantificar la ingesta de sodi, però el seu ús és difícil rutinàriament causa de la dificultat i inconvenients que té la seva recollida. La nostra hipòtesi és que és possible estimar el consum de sodi mitjançant una mostra d'orina aïllada. L'objectiu d'aquest estudi és desenvolupar un mètode d'estimació del consum de sodi en O24 hores mitjançant una mostra d'orina aïllada (OA), analitzar la fiabilitat, concordança i utilitat clínica.

### **Material i Mètodes:**

Estudi observacional, transversal i aleatoritzat d'una cohort poblacional en pacients amb hipertensió, entre Març-2014 a Juny-2015, al Baix Empordà. Es van obtenir mostres de O24 hores i OA per pacient. Es van registrar l'edat, sexe, pes, talla, IMC, DM, tractament antihipertensiu, creatinina, sodi, potassi, clor, glucosa, urea en orina i sang, volum d'orina. El model predictiu s'ha desenvolupat mitjançant regressió lineal múltiple, seleccionant la millor equació amb el criteri de Akaike, parsimònia i principi jeràrquic. Es va valorar la reproductibilitat amb el coeficient de correlació intraclasse (CCI), concordança amb gràfics de Bland-Altman, la validesa mitjançant la sensibilitat, especificitat, valors predictius, la utilitat clínica mitjançant el mètode de "survival agreement plot" i finalment la fiabilitat mitjançant el test de validació.

### **Resultats:**

S'han randomitzat 1.500 pacients, d'aquests 1.327 (88,5%) van ser avaluats per ser inclosos, 673 (44,9%) van realitzar les mostres d'orina i sang, finalment 374 (24,9%) complien tots els requisits per ser analitzats. L'edat mitjana va ser de 67,7 anys (DE 11,4), la talla 163 cm (DE 9,95), pes 78,8 kg (DE 15), IMC 29,3 kg/m<sup>2</sup> (DE 4,7), nombre de fàrmacs 1,62 (DE 0,9), 56,1% van ser homes, 22,2% diabètics, 43,6% tenien diürètics. El sodi mitjà en sang va ser 142,1 mEq/L (DE 2,7), el sodi O24 hores 143,8 mEq/dia (DE 57,6), el sodi en OA 103,8 mEq/L (DE 43,2), la creatinina en sang 0,96 mg/dl (DE 0,23), creatinina en O24 hores 1426,6 mg/dia (DE 482,7), volum de O24 hores 1576,7 ml/dia (DE 541,6). Els principals factors associats a un major consum de sodi van ser el sexe masculí (OR 3,03 IC 95% 1,9 a 4,7), edat, talla, pes, IMC, sodi a OA, volum d'orina, TFG (p = 0,001). En l'anàlisi de regressió múltiple les principals variables associades amb un major consum de sodi van ser l'edat, pes i sexe (p = 0,001). Per al model predictiu les principals variables utilitzades van ser el sodi en OA, creatinina en OA, edat, sexe i pes amb una p = 0,001, coeficient R<sup>2</sup>: 0,49, CCI d'acord 0,48 i concordança 0,54, es troba una diferència >50 mEq/dia en 25,8%, la sensibilitat per >100 mEq/dia va ser 82,8%, i especificitat per >150 mEq/dia de 96,4%, VPP 86,4% per a tots dos i un ABC de 0,89 i 0,83 respectivament.

### **Conclusions:**

El consum de sodi al Baix Empordà es troba per sobre de les recomanacions oficials de consum de sodi, especialment en homes, amb sobrepès i població jove. El model triat mitjançant una mostra de OA és reproducible, té bona concordança, validesa, fiabilitat i utilitat clínica enfront de la O24 hores, que representa una major càrrega de treball i té un elevat marge d'error. El mètode proposat té un baix cost, facilitaria la monitorització i control, permetent millorar el tractament i la qualitat de vida dels pacients a llarg termini.

## **INTRODUCCIÓN:**

### **1. Un poco de historia.**

El sodio esencial para la vida y para la buena salud que el organismo no puede fabricar. Por ello, lo incorporamos como integrante natural de múltiples alimentos, así como “agregada” durante su preparación o una vez dispuesta sobre la mesa bajo la forma de cloruro de sodio (“sal común”). La historia de la sal como integrante básico y de alto valor se ha ido jalando con diferentes propósitos a lo largo de los años. La sal ha sido utilizada como conservante de otros alimentos como carnes, pescados, vegetales e, incluso, frutas. La deshidratación mediada por la sal, prevenía la humedad que necesitaban las bacterias para proliferar en estos alimentos. Hasta hace unos doscientos años, la salazón ha sido el principal método disponible para la conservación de alimentos imponiéndose, por tanto, los sabores salados como muy comunes y bien aceptados.

En otras épocas, la sal también tuvo una función económica. La Edad Antigua, los griegos usaban la sal como moneda y los soldados romanos recibían una ración de sal como parte de su paga, conocida como “salarium argentum”. En otros momentos de la Historia, la producción y comercio de la sal han sido causa de guerras y objeto de importantes rituales relacionados con la sabiduría y la religión. En algunas culturas adoptaron la costumbre de arrojar sal por encima del hombro para alejar el infortunio. En otras (antigua Roma), se regalaba sal para atraer la buena fortuna a los recién nacidos. Todavía hoy, algunas sociedades conservan la expresión “tómatelo con sal” cuando se desea transmitir el mensaje de que no es necesario tomarse algo demasiado seriamente.

Hacia el siglo XIX, surgieron otros métodos de conservación de alimentos como el enlatado, la congelación y la refrigeración. Ello propició un cambio en las preferencias y un menor gusto por los sabores salados. En el siglo XX, la disponibilidad de pasteurización, el secado por congelación, la irradiación y el uso de conservantes, permitió a los fabricantes conservar la mayoría de los alimentos a gran escala y sin necesidad de recurrir a la sal. Hoy en día, la sal aún se utiliza, pero ha quedado principalmente restringida a fines industriales, para contrarrestar los efectos de la nieve en vías de comunicación, acondicionamiento de agua y fabricación de cloro y otras sustancias químicas.

Comparado con otros minerales, necesitamos sal en cantidades relativamente grandes. Sin embargo, una gran parte de la población mundial consume más sodio (en forma de sal) de lo necesario, hasta el punto de poner de evidencia la existencia de una relación con la presión arterial elevada, en varios estudios de investigación. Esta hipertensión está reconocida como un importante factor de riesgo de enfermedades cardíacas, renales o accidentes vasculares cerebrales. Sin embargo, esta asociación puede verse interferida por la ingesta simultánea de otros minerales como potasio, magnesio y calcio. Del mismo modo, el efecto de restringir el consumo de sal puede mejorar y preservar la salud, además de prevenir la posibilidad de enfermar.

Sobre los factores de riesgo cardiovascular relacionados con el estilo de vida, destacan sobremanera el consumo excesivo de sal y la obesidad (1,2). Numerosas evidencias científicas que demuestran una correlación directa entre el excesivo consumo de sodio y el aumento de la presión arterial (2-5) y su influencia sobre los

fármacos hipotensores. Estudios experimentales y epidemiológicos que analizan la dieta de la población del mundo occidental, han confirmado como el aumento de consumo de sodio se asocia con un peor control de la presión arterial (2,6–8) y a un aumento de la hipertensión arterial y del riesgo cardiovascular (3,9–12) de esta población. El excesivo de consumo de sodio no sólo tiene repercusiones sobre el riesgo cardiovascular como eventos coronarios (11) y la enfermedad vascular cerebral (10,13), sino también en enfermedades muy diferentes como cáncer de estómago (14), obesidad y síndrome metabólico (15), litiasis renal (16,17), apneas del sueño (18) y osteoporosis (19,20).

La enfermedad renal crónica habitualmente se acompaña de hipertensión arterial, la cual, se piensa que es esencialmente sensible al consumo de sal (21–23). Además, es bastante común constatar un alto consumo de sal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que puede causar o empeorar la hipertensión arterial, aumentar la albuminuria (24,25) y la fracción de filtración (26,27), sobre todo en fases avanzadas de la ERC (28). Por todo ello, uno de los principales pilares de los programas de prevención y control de la enfermedad cardiovascular tienen su fundamento en disminuir la presión arterial. Las medidas dietéticas para ajustar las proporciones de algunos nutrientes podrían tener efectos beneficiosos sobre la presión arterial (29–32). En este sentido, el menor consumo de sal es una de las recomendaciones para los pacientes hipertensos de las principales Sociedades Científicas y Organizaciones no Gubernamentales como la OMS (Organización Mundial de la Salud). Estas recomendaciones dietéticas son eficaces en pacientes con o sin hipertensión (33,34) y, aunque la edad está directamente relacionada con la sensibilidad al sodio (35,36), está asociación es más marcada en los pacientes hipertensos que en los normotensos. Más

concretamente, en pacientes con una media de edad de 65 años, existe una asociación directa entre el consumo de sodio y la presión arterial (sistólica y diastólica) (37). La reducción de tan sólo 100 mEq en el consumo de sodio conduce a una reducción promedio de 1,4 a 2,5 mmHg en la presión arterial diastólica (7). Esta reducción puede reducir la nueva aparición de eventos coronarios en un 6% y de un 13 % de eventos cerebrales como se comprueba en el estudio publicado por Cooke y cols (38).

Estas restricciones dietéticas, si se aplican en población española, también han mostrado ser de gran relevancia. Banegas y cols (39), publicaron que una reducción de 1% a 3% de la presión arterial podría producir una disminución en la prevalencia de hipertensión entre un 5% y un 7%. En pacientes con ERC, un consumo de sal reducido hasta valores de 7-8 g/día (11-14 g/día en situación basal) puede disminuir significativamente la excreción de proteínas diarias (40) y preservar la función renal (28,41). Estos beneficios también se pueden reproducir en hipertensos de raza negra (pacientes de más difícil control de la hipertensión). Una reducción del consumo de sal desde unos 170 mEq/día hasta 89 mEq/día, se asocia a una reducción de la presión arterial y la pérdida de proteínas en la orina (42). Estas reducciones moderadas en el consumo de sal, por tanto, pueden tener una importante repercusión en el control de la presión arterial y de las comorbilidades.

A pesar de la abundante información científica, pocos médicos miden valoran el consumo de sodio de sus pacientes y solamente fían su habilidad en el ajuste de fármacos hipotensores. Pero, conviene recordar que los fármacos para la hipertensión pueden provocar más efectos secundarios si no tenemos en cuenta el consumo de sodio. Por ejemplo, el riesgo de efectos adversos de altas dosis de diuréticos se

magnifica si el paciente consume poca sal. Por el contrario, las dosis bajas de diuréticos magnifican el control subóptimo si el consumo de sal es elevado. Por lo tanto, se debería de ajustar la dosis del diurético al nivel de consumo de sal del paciente (43,44).

***Conceptos clave:***

- La sal es un componente alimentario habitual e “indispensable” en nuestra cultura y múltiples usos a lo largo de la historia.
- Existe el concepto general de un consumo excesivo pero muy vagamente medido.
- El ajuste hacia un consumo más moderado tendría importantes implicaciones salud de la población general y en mejorar el control de diferentes enfermedades crónicas.
- Como tal es difícil establecer nuevas pautas “correctoras” sobre su consumo.

## **2. Recomendaciones para el consumo de sodio.**

Sin lugar a dudas, se podría afirmar que reducir el consumo de sodio en la población es una de las más eficientes y coste efectivas estrategias para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares y, de ésta forma, mejorar la salud pública (12,45,46). Las recomendaciones de la OMS sugieren un consumo inferior a 5-6 g al día de sal en adultos (100 mEq/día de sodio) y menos de 2 g al día para niños (47,48). Las Guías Americanas recomiendan una restricción del consumo de sodio a menos de 100 mEq/día (<2,3 g/día) en la población general, Incluso, recomiendan una restricción tan intensiva como menos de 65 mEq/día (<1,5 g/día) para sujetos con hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica (ERC), individuos de raza afro-americana y adultos por encima de los 50 años (49). Mientras que en Japón, la recomendación de consumo de sal no son tan exigentes: menos de 6 g/día (50).

En Europa, el Grupo de Alto Nivel sobre Nutrición y Actividad Física de la Comisión Europea estableció en 2008 el denominado Marco europeo para iniciativas nacionales sobre la sal. Cada Estado Miembro se comprometería a lograr una reducción de, al menos, el 16 % de sal presente en todas las categorías de alimentos durante los cuatro años siguientes. Ese mismo año 2008 en España, el Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, a través de la AECOSAN, desarrolló un Plan de Reducción del Consumo de Sal (PRCS) (51) en la población con el objetivo de reducir la morbilidad y mortalidad atribuida a la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares. Este Plan se diseñó para conseguir alcanzar de manera progresiva un consumo de sal por debajo de las recomendaciones de la OMS.

Los datos, recientemente publicados de las cohortes del *Flemish Study on Environment, Genes and Health Outcomes (FLEMENGHO)* y el *European Project on Genes in Hypertension (EPOGH)* (52) han mostrado resultados de prevención cardiovascular adversos cuando el consumo de sodio es muy bajo. Si bien, los datos de estos estudios no eran concluyentes, todos los estudios que han encontrado una curva en “J” (relación inversa) entre el consumo de sodio y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, se han basado en análisis secundarios de estudios no diseñados específicamente para evaluar esta relación. Además, se ha de tener en cuenta las limitaciones derivadas de las dificultades para una medición exacta del sodio en estos estudios.

En las fases I y II de los estudios TOHP (*Trials of Hypertension Prevention*) (53) se recogieron múltiples muestras de orina de 24 horas durante 18 meses y 3-4 años, respectivamente. Durante el seguimiento, se documentaron 193 eventos cardiovasculares o muertes por causa cardiovascular. Diferentes modelos de análisis estadístico pusieron detectaron una tendencia no significativa a un aumento del riesgo cardiovascular a medida que se incrementaban los niveles de sodio en la orina. Por cada incremento de 1.000 mg/día en la estimación de sodio urinario, se estimaba un incremento lineal del 17% del riesgo cardiovascular ( $p = 0,054$ ). Si se comparan aquellos participantes con una excreción de sodio entre 3.600-4.800 mg/24 horas, el riesgo cardiovascular (ajuste multivariable) fue un 32% mayor que para las personas con un consumo de sodio <2.300 mg/24 horas (HR 0,68, IC 95%, 0,34-1,37;  $p = 0,13$ ). Las curvas *spline* confirmaron una asociación lineal entre el sodio y el riesgo cardiovascular. Particularmente, la curva continuó descendiendo en el intervalo de 3.600 a 2.300 y 1.500 mg/24 horas. Por tanto, estos resultados son consistentes con

las actuales guías de recomendaciones terapéuticas, que sugieren una reducción del consumo de sodio a 1.500-2.300 mg/24 horas en la mayoría de la población. La aplicación de estos objetivos en la práctica clínica es un reto pero, incluso pequeñas reducciones en el promedio de consumo de sodio en la dieta puede producir mejoras en salud cardiovascular.

***Conceptos clave:***

- Hay un consenso de recomendaciones para un menor consumo de sal (sodio) y por diversas sociedades científicas e instituciones relacionadas con la salud en torno a un máximo de 2 a 3 g/día.

### **3. Consumo actual de sodio en nuestro entorno.**

El estudio INTERSALT (52 centros en 32 países) es uno de los primeros y más importantes estudios acerca del consumo de sodio. Los resultados estiman un consumo medio de sal (mediante orina de 24 horas) de 9,2 g (9). Si ponemos el límite en 65-100 mEq, la excreción de sodio en orina de 24 horas se encontraba por encima en la mayoría de la población de Norte América y Europa analizada (54). Existen algunos estudios acerca del consumo de sal en España, sin embargo, pocos estudios han incluido a una población que pueda ser considerada suficientemente representativa. Se han publicado resultados de poblaciones ibéricas de la provincia de León (55), con un consumo estimado de 8,01 g/día de sal (edades entre 20-40 años). Es de destacar que el consumo se acercaba a 9,8 g/día (56) al analizar poblaciones de mayor rango de edad (18 a 60 años). Otros autores como Campillo y cols (57), publicaron una ingesta menor, de tan sólo 4,93 g/día en una población de 122 ancianos en Extremadura. Schröder y cols (30), hallaron que el consumo estimado era de 5,48 g/día en una población de 986 sujetos entre 25 y 74 años de Gerona. Quizás, los sujetos de estos dos estudios tienen una menor ingesta de sodio debido a sesgo de edad (más ancianos) o que se subestime la ingesta por la elección del método: cuestionario de registro dietético. Los consumos de sal pueden ser, incluso, más altos en una encuesta de ámbito nacional realizada en población irlandesa, mediante muestras de orina aisladas de orina recogidas *ad hoc* y con submuestra de una recolección de 24 horas para medir los niveles de sodio(58). Los valores medios de ingesta estimados fueron de 10,3 a 10,4 g de sal al día en hombres y de 7,4g de sal al día en mujeres.

#### ***Conceptos clave:***

- Estudios poblacionales cuantifican y confirman el excesivo consumo de sal.

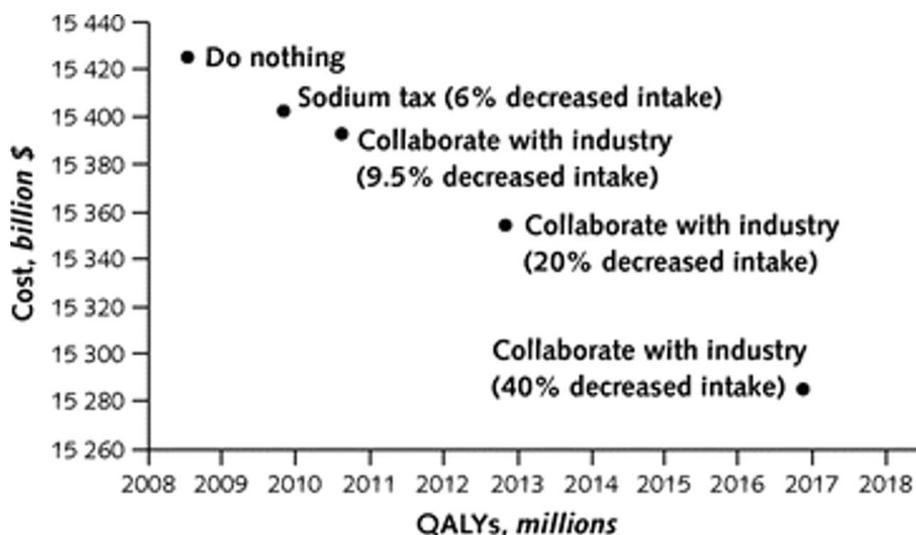
#### **4. Consumo de sodio y calidad de vida.**

Como se ha mencionado previamente, existe una correlación directa entre la ingesta excesiva de sodio y el aumento de la presión arterial (2–5), así como sobre la respuesta a la terapia antihipertensiva, riesgo cardiovascular, enfermedad vascular cerebral, enfermedad renal crónica, y condiciones no cardiovasculares como cáncer de estómago, obesidad, síndrome metabólico, litiasis renal, apnea del sueño y osteoporosis. Diferentes estudios sugieren que una reducción de la ingesta de sodio, además de disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares y estaría claramente relacionada con un incremento en la calidad de vida. Por ello, uno de los principales pilares de los programas de control de la salud tiene su fundamento en disminuir la presión arterial a nivel poblacional. La disminución de la ingesta de sal es una de las recomendaciones principales según las guías clínicas de diferentes Sociedades Científicas y de la OMS para preservar en valores adecuados la presión arterial en pacientes sanos y un adecuado control en pacientes hipertensos (33,34).

En este sentido, Smith y cols (45) evalúan la relación costo-efectividad de dos estrategias poblacionales para reducir la ingesta de sodio: la colaboración del gobierno con los fabricantes de alimentos para reducir voluntariamente el sodio en los alimentos procesados y la regulación de un impuesto sobre alimentos que contengan sodio. Han sido desarrollados proyectos en colaboración con la industria alimentaria que ya han demostrado disminuir la ingesta media de sodio de la población hasta en un 9,5% y, con ello, se evitarían una estimación de 513.885 accidentes cerebrovasculares y 480.358 infartos de miocardio entre los 40 a 85 años. Estos resultados se traducen en un aumento de los AVAC en 2,1 millones y un ahorro de

32.100 millones \$ en costes médicos. Otras medidas que consideraran un impuesto sobre la sal que disminuyera la ingesta de sodio de la población en un 6% aumentarían los AVAC en 1,3 millones y ahorra 22.400 millones \$ en el mismo período (45).

*Gráfico 1. Costes y AVAC para una población de adultos de EE. UU. De 40 a 85 años de edad bajo 2 estrategias de reducción de sodio en la dieta de la población en comparación con no hacer nada.*



Otros estudios como el de Palar y cols (59), que logran reducir el consumo promedio de sodio de la población a menos 2.300 mg por día (recomendación de la OMS), demuestran una disminución de los casos de hipertensión en 11 millones, un ahorro de 18.000 millones \$ y una ganancia de 312.000 AVAC que equivalen a 32.000 millones \$, anualmente. Si la ingesta de sal es menos restrictiva, en torno a 3 g por día, como en el estudio de Capuccio y cols (60), la ganancia anual estimada sería de unos 194.000-392.000 años de vida ajustados por calidad y un ahorro de entre 10 y 24 mil millones \$ en los costes de atención médica. Reducir el riesgo cardiovascular de la población en solo un 1% sostenido durante 10 años evitaría aproximadamente 25.000 nuevos casos de enfermedad cardiovascular y 3.500 muertes por enfermedad cardiovascular (61). Experiencias similares han sido publicadas con reducciones en el

consumo de sal en población neozelandesa (62).

Si revisamos la literatura de los efectos de la reducción del consumo de sal en personas con patología cardiovascular, también encontramos resultados significativos. Colin-Ramirez y cols (63), realizaron un estudio de intervención en pacientes con insuficiencia cardiaca comparando dos dietas: una baja en sal (1.500 mg/d) y otra con un consumo moderado (2.300 mg/d). Se analizaron los cambios en la calidad de vida mediante el Cuestionario de Kansas City (KCCQ) a los 6 meses de seguimiento. La mediana de la calidad de vida mediante KCCQ aumentó en ambos grupos: de 63 a 75 ( $p = 0,006$ ) si el consumo de sodio era bajo y de 66 a 73 ( $p = 0,07$ ) si el consumo era moderado (diferencia entre grupos no significativa;  $p = 0,4$ ). Sin embargo, un análisis post hoc basado en la ingesta dietética de sodio, con punto de corte de más o menos 1.500 mg/día, mostró una mejor puntuación en calidad de vida para el grupo de menor ingesta. Estudios realizados en población asiática, como el de Choi y cols (64) en población coreana, también han publicado resultados satisfactorios. En este estudio, estimaron el consumo de sal mediante muestras de orina de 24 horas (método de Kawasaki) y pasaron un cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud (CVRS) diferente: EQ-5D (EuroQol de cinco dimensiones). Se discriminaron tres grupos de acuerdo con su consumo estimado de sodio: bajo, si consumo  $<2$  g/día, moderado si se estimaba entre 2 y 3,9 g/día, alto si era  $> 4$ g/día). Las medias ajustadas del índice EQ-5D fueron 0,975, 0,995 y 0,991 en el grupo de sodio urinario bajo, moderado y alto, respectivamente ( $p = 0,003$  para bajo vs. Moderado;  $p = 0,078$  para alto vs. moderado). En el análisis regresión logística, la odds ratio (OR) para el índice EQ-5D bajo en el grupo de sodio urinario bajo comparado con el grupo moderado fue de 1,87 (IC del 95%, 1,33-2,64;  $p < 0,001$ ) y el OR en el grupo de consumo alto

comparado con el de moderado fue de 1,09 (IC 95%, 0,95-1.24;  $p = 0,218$ ). Así, se podría concluir que existía una asociación entre el bajo contenido de sal y CVRS en adultos coreanos (64).

A pesar de estos relevantes beneficios, los cambios de estilo de vida como la disminución del consumo de sal, son difíciles de conseguir. Más de la mitad de los sujetos que necesitan cambios en su alimentación, no siguen las modificaciones dietéticas recomendadas (65). En el estudio *Dash Sodium Trial* (6), sí que se observaron diferencias en el estilo de vida, pero se trataba de un ensayo clínico controlado que no representa bien respuestas poblacionales. Cuando un sujeto se siente “observado” mejora su comportamiento, a diferencia de la vida real fuera de los ensayos. Otros datos del ensayo como la presión arterial fueron significativamente mejores después de la intervención (-5,8 mmHg en la PAS y -4,0 mmHg en la PAD). De todos los factores evaluados, el consumo de sal es la única variable de estilo de vida que tiene como consecuencia cambios con significación estadística ( $p = 0,028$ ). La calidad de la alimentación, la actividad física ni el descenso de peso se pudieron asociar con la disminución de la presión arterial. La mayor parte de nuestros pacientes argumentan una dieta baja en sal antes de la intervención, pero unas recomendaciones (orales y/o por escrito), así como monitorizar a lo largo del tiempo el consumo de sodio, consiguen disminuir un poco más la cantidad de sal consumida. Todo esto realza la importancia de insistir en las recomendaciones de estilo de vida (dieta y actividad física) para el control de la PA, aunque sea difícil conseguir una adherencia adecuada.

***Conceptos clave:***

- Los estudios de simulación muestran una clara mejoría en los AVAC si se disminuye el consumo de sodio a nivel poblacional.
- La disminución del consumo de sodio en una población con una clara indicación de una dieta baja en sodio, como los pacientes con insuficiencia cardiaca, mejora la calidad de vida.
- El uso fórmulas, como el método de Kawasaki, han demostrado su utilidad para estimar el consumo de sodio y su relación la calidad de vida.

## **5. Métodos utilizados para evaluar la ingesta de sodio.**

Por todo lo expuesto anteriormente, conocer la ingesta real de sal de un individuo se considera que es relevante para confirmar o no si se ha alcanzado el objetivo de la restricción de sal. Se considera que un paciente realiza adecuadamente una dieta con restricción de sal si el consumo medido es menor de 6 g (100 mEq de sodio) al día. El sodio se ingiere en la dieta, principalmente, en forma de sal común o cloruro de sodio (NaCl). Dado que 1 g de sal equivale a 17 mEq de sodio, 6 g de sal equivalen aproximadamente a 100 mEq de sodio. En términos de peso relativo, una cantidad dada de sal pesaría 2,5 veces más que la cantidad equivalente de sodio puro. Por ejemplo, 400 mg de sodio es equivalente a 1 g de sal (50). La Sociedad Japonesa de la Hipertensión recomienda para la cuantificación del consumo de sal mediante uno de los siguientes métodos, siempre que sea posible (50).

1) La medición de la excreción de sodio en orina de 24 horas o el análisis de un nutricionista de los contenidos dietéticos. Estos métodos son fiables, pero a menudo difíciles de realizar. Es necesaria una buena cooperación de los pacientes, si bien, pueden ser métodos adecuados para unidades especializadas en hipertensión.

2) La estimación de la excreción de sodio a partir de la relación entre el sodio y la creatinina (relación Na/Cr) en una muestra aislada de orina. Este método es menos fiable, pero es más fácil y práctico de realizar. Este método se considera que es útil para la orientación en la reducción de la ingesta de sal, aumentando su fiabilidad mediante el uso de una fórmula de cálculo.

3) La estimación utilizando un sensor de sal electrónica equipado con una fórmula de cálculo en la primera orina de la mañana (orina de la noche).

Aunque este método es menos fiable, puede ser recomendable, porque es simple y puede ser realizada por los propios pacientes.

Este es el posicionamiento japonés, sin embargo, hay varios problemas en relación con la evaluación de la ingesta diaria de sal. Las características de los diferentes métodos y su puesta en práctica son a menudo difíciles y no exentas de dificultades, como intentamos describir a continuación.

## **5.1 Evaluación basada en el contenido de la dieta.**

### **5.1.1 Método de pesado.**

El consumo de sal se estima por el peso del alimento ingerido por cada sujeto. Es un método altamente fiable, sin embargo, es complicado y requiere la participación de un nutricionista. Además, una encuesta una vez al día se considera que es insuficiente para la evaluación precisa de la ingesta de sal, que puede cambiar de un día para otro.

### **5.1.2 Método de cuestionario.**

El consumo de sal se estima a partir de datos obtenidos por un cuestionario o entrevista realizada de uno a varios días. Si bien es más fácil que el método de pesaje, este método también requiere la participación de un nutricionista. La correlación que se obtiene con la ingesta real de sal no es demasiado alta y el consumo de sal puede ser frecuentemente subestimado (50). La encuesta dietética es inexacta con frecuencia y no tiene en cuenta la totalidad de la ingesta de sodio. Además, muchos pacientes subestiman el contenido real de

sodio de los alimentos que consumen (66–69). Ciertamente, es muy difícil saber la cantidad exacta de sal agregada durante la cocción en los alimentos servidos en restaurantes e, incluso, en la mesa de cada paciente. Por otro lado, también se debería tener en cuenta sal despreciada que se ha dejado en el plato y el contenido de sal en el agua que se bebe. La estimación basada en recolección de orina arroja resultados que confirman que las encuestas subestiman la ingesta de sodio.

### **5.1.3 Medición antes de la ingesta.**

El consumo de sal se determina por medición o estimación del contenido de sal de la comida a ser consumido antes de la ingestión. Sin embargo, no es conveniente para medir el contenido de sal antes de cada comida. Por otra parte, la determinación precisa requiere el cálculo por un nutricionista, aunque el cálculo aproximado se puede realizar por individuos no entrenados.

## **5.2 Evaluación de la excreción en orina.**

Durante más de cuatro décadas, las muestras de orina de 24 horas se han utilizado en estudios de población. La prueba más convincente de la viabilidad y la utilidad proviene del estudio INTERSALT, un estudio internacional sobre las relaciones entre la ingesta de sal y la presión arterial (9).

### **5.2.1 Muestra de orina de 24 horas.**

La Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, recomiendan la medición del sodio en orina de 24 horas como el

estándar de oro para la evaluación de la ingesta de sodio (70,71). Con este método se colecta más del 90% del sodio ingerido el día de la recolección. Se considera como una técnica fiable y se utiliza en estudios clínicos y epidemiológicos, incluyendo el INTERSALT (9). Aunque, la mayoría del sodio ingerido es excretado en la orina, parte se elimina por las heces y el sudor. A pesar de ser el método recomendado por la OMS, la estimación del consumo de sal determinada a partir de la excreción de sodio en orina de 24 horas, incluso con recogidas de orina completas, ha demostrado ser 0,5-3 g/día más baja que la verdadera ingesta (72). Además, este método supone un alto grado de implicación por parte del sujeto que, con frecuencia, dan lugar a bajas tasas de colaboración y su participación en los estudios. Al ser una técnica en cierto modo incómoda, muchos pacientes no lo hacen y/o lo hacen de manera incorrecta. Se ha llegado a documentar hasta un 30% de infra recolección (73).

Esta falta de precisión en la recolección de la orina, induce algunos casos la sobre recolección y, más frecuente aún, la infra recolección que pueden ocasionar significativos errores en la estimación de la ingesta de sal (50). Para minimizar estos errores, algunos estudios han considerado como orinas incompletas o no adecuadas para la estimación de su contenido en sodio una concentración de creatinina  $<15$  mg / kg en las mujeres y  $<20$  mg / kg en hombres en orina de 24 horas (73,74). Otros factores que pueden influir son el procesamiento de las muestras de orina y la medición de la concentración ( $<5\%$ ) pueden atribuirse al proceso de congelación y descongelación de la orina.

Algunos otros errores en el procesamiento en laboratorio también pueden existir, sin embargo, las mediciones son rutinariamente calibradas frente a concentraciones conocidas, de forma que se asume que son relativamente no sesgadas. Además, otras variables que pueden influir aunque modestamente son el nivel educacional, la etnia y la situación clínica.

### **5.2.2 Métodos alternativos de recogida de muestras de orina.**

Existen varios métodos alternativos a la recogida de orina de 24 horas que son menos engorrosos para los participantes, permiten un tiempo de detección más rápido y requiere menos formación para el paciente. La recolección de orina parcial en una muestra aislada, en un periodo concreto del día (mañana, tarde o noche) pueden dar estimaciones razonables de las medias de grupo y ser de particular interés para el seguimiento a largo plazo y la vigilancia de la población. Sin embargo, son métodos cuyos resultados pueden ser alterados por el estado de hidratación, la duración y el volumen de recogida y el volumen residual de la vejiga. Se expresan como la concentración de sodio por litro (en lugar de la excreción diaria total) y se convierten a un estimado de la excreción de sodio en 24 horas.

### **5.2.3 Muestras de orina aislada.**

Es un método que consiste en la evaluación de la excreción de sodio a partir de muestras de orina al azar. Requeriría la medición de la concentración de sodio en la orina, así como la concentración de creatinina en la orina, como se utiliza actualmente para estimar la excreción de 24-horas de otras sustancias

como la albúmina y las catecolaminas. Es buen método desde el punto de vista de la facilidad, bajo coste y la comodidad del sujeto, aunque no ha sido evaluada extensivamente para su uso en estudios de poblacionales.

El estudio NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) es el primer estudio que proporciona información objetiva sobre el estado de salud y el estado nutricional de la población de los EE.UU. En este ensayo se recogen muestras de orina de 24 horas y muestras de orina aislada. Aunque no existe un consenso sobre la recomendación para el uso de muestras de orina aislada para uso clínico (70, 71), hay estudios que sugieren que las muestras de orina aislada pueden ser una alternativa válida, fácil y de bajo costo para la estimación de la ingesta de sodio a nivel poblacional (54, 75–77).

#### **5.2.4 Medición de la orina de la noche.**

Las muestras de orina de la noche o de la primera micción de la mañana se emplean a menudo, ya que son más sencillas de obtener que la orina de 24 horas. Además, se pueden considerar representativas de un periodo relativamente de largo tiempo. La excreción de sodio en la orina durante de la noche se correlaciona bien con la orina de 24 horas (76, 78–80). Sin embargo, habría que tener en cuenta una serie de consideraciones. La excreción de sodio es variable respecto de la diurna: alrededor del 20% más bajo durante la noche que durante el día (74, 81). Además, hay patrones de excreción diurnas diferenciales en individuos no hipertensos e hipertensos y según sexo y raza (82, 83). Por lo tanto, el resultado de la muestras nocturnas de orina podría favorecer una subestimación de la ingesta que la orina de 24 horas.

### **5.2.5 Medición de la segunda muestra de orina después de despertarse.**

La excreción diaria de sodio y Cr a partir de la segunda muestra de orina después de despertarse, y la Cr en orina de 24 horas que se calculan aplicando una fórmula que incluye la altura, el peso corporal y la edad (77). La excreción de sodio estimada por éste método está estrechamente correlacionada con el valor determinado en la orina de 24 horas (77). Sin embargo, su uso clínico puede ser limitado por la dificultad que implica que la orina debe ser recogida como la segunda muestra de orina después de despertarse y antes del desayuno.

### **5.2.6 Medición mediante una muestra aislada de orina al azar.**

Se trata de un método fácil y cómodo para controlar la excreción de sodio, mediante la evaluación de la excreción de sodio a partir de muestras de orina al azar. Aunque no es muy confiable, es simple y podría ser considerado clínicamente útil. La búsqueda de un método simple de muestras de orina para la evaluación de la excreción de sodio ha sido previamente evaluada (75–77). Se puede estimar la excreción de sodio utilizando una fórmula que incorpora el cálculo previo de la excreción de Cr en orina de 24-h, que ya se ha publicado muy próxima a la Cr en 24-h “real” (75). La excreción de sodio por cantidad de Cr en la muestra de orina se correlaciona bastante bien con la excreción de sodio por cantidad de Cr en orina de 24 horas de muestreo (75,84) pero, por el contrario, la correlación entre la excreción de sodio en la orina y la de 24 horas no es muy alta (79,84).

Con objetivo en este propósito, diversos investigadores como Tanaka y cols (75) han ido desarrollando diferentes fórmulas para medir la excreción de sodio en la orina. Tanaka describió una fórmula y la aplicó a una población específica (trabajadores japoneses) pero que requiere calibración interna con la edad, el peso y la creatinina. Esta fórmula sobre-estima cuando el consumo es bajo e infra estima cuando el consumo es alto y, por lo tanto, tiene muy baja especificidad para la identificar un menor consumo de sal (75, 85). Además, se requiere la medición de la concentración de sodio en la orina junto con una medida de la concentración o dilución de la orina. Desafortunadamente, la relación sodio/creatinina en orina aislada tiene limitaciones inherentes en la estimación de la excreción de sodio de 24 horas. En nuestra opinión, este método de Tanaka no nos parece el más adecuado por varias razones. En primer lugar porque la excreción de sodio varía considerablemente de día a día y hora a hora y, por lo tanto, los resultados de orina aislada pueden diferir sustancialmente de los resultados de las muestras de 24-horas (78,83). En segundo lugar, la precisión de la relación sodio/creatinina se reduce por las diferencias interindividuales en la excreción de creatinina de 24 horas (86–89).

El desarrollo de una fórmula está seriamente dificultada por varios factores que introducen cierto grado de variabilidad en la excreción diaria de orina. Ya hemos sido mencionado la variación a lo largo del día de la excreción de sodio (78,82,83). La concentración de creatinina en la orina también está sujeta a variaciones según el momento del día, pero también a cuestiones alimentarias como la ingesta de carne (87). Estos valores pueden variar ampliamente, incluso en un mismo paciente (89). La cantidad de líquido ingerida también es

un parámetro que puede variar de día en día y afectando, por tanto, la concentración urinaria de diversos solutos(90).

El significado de la relación sodio/creatinina se reduce considerablemente si se interpreta sin tener en cuenta las diferencias interindividuales sustanciales en la excreción de creatinina de 24 horas. Lo cual también es relevante en la estimación de la excreción de 24 horas de otras sustancias a partir de la relación entre una sustancia en orina/creatinina. Por ejemplo, el cociente albúmina/creatinina sobre-estima micro albuminuria en las mujeres más que a los hombres, atribuible a la menor excreción de creatinina en mujeres (91). Por otro lado, la tasa de falsos positivos aumentaría con el envejecimiento, probablemente debido a una caída de la excreción de creatinina (92). Así, por ejemplo, si un individuo excreta 800 mg todos los días de creatinina, mientras que otro excretado 2.400 mg, y los dos tenían la misma relación sodio/creatinina, la relación induce a error, ya que indicaría la misma excreción de sodio de 24 horas para los dos, a pesar de que la excreción de sodio en realidad sería 3 veces mayor en el individuo que excreta 2.400 mg.

A pesar de que la excreción de creatinina en 24 horas de un individuo se considera tradicionalmente como constante, puede variar hasta en un 10% a 20%, lo que es atribuible en gran medida al nivel de la ingesta de proteínas y el ejercicio intenso en un día determinado (89,93–96). Algunos autores han demostrado el impacto de la función renal en el ratio noche/día de la presión arterial y el agua urinaria y excreción de electrolitos. Este es el caso de pacientes con glomerulopatías con disminución de la función renal: la presión

nocturna se encuentra elevada y la excreción urinaria de sodio y de proteínas se encuentra incrementada (97). En el estudio de Ogura y cols (98) se evidenció que la excreción de sodio estimada tendía a tener una mayor precisión para evaluar la medida (real) de la ingesta de sal en pacientes con una tasa de filtrado glomerular (TFG) baja. Una atenuación de la fluctuación diurna de la excreción de sodio se asocia con una mayor estabilidad del valor predicho. A pesar de todas estas causas de variabilidad de los valores buscados, estas mediciones pueden resultar útiles en el seguimiento clínico mediante evaluaciones repetidas a lo largo del curso de los programas, para evaluar los cambios relativos de una línea de base conocida.

#### **5.2.7 Evaluación a través de un sensor de sal o tiras reactivas.**

La medición de la concentración de sal en la muestra de orina utilizando una tira o un sensor electrónico de sal es la forma más simple (99). Las tiras reactivas de prueba o sensor de sal, por lo general, detectan el cloruro (Cl) en lugar del sodio. Los resultados con muestras de la orina recogida durante la noche se correlacionan bastante bien con la ingesta de sal estimada mediante una encuesta nutricional. Sin embargo, este método y la encuesta son métodos semicuantitativos y, en consecuencia, se consideran poco fiables. Como alternativa, existen sensores de sal urinaria que estiman el consumo de sal a través del análisis de datos en la orina de la noche utilizando una fórmula de cálculo pre-instalada (100,101).

#### ***Conceptos clave:***

- Se han diseñado diversos métodos para estimar el consumo de sal, pero ninguno

de ellos resulta lo suficientemente sencillo, reproducible, fiable y preciso para ser aplicado en estudios poblacionales de manera extensiva.

*Tabla 1. Métodos de evaluación de la ingesta de sal.*

<b>Método</b>	<b>Confiabilidad</b>	<b>Conveniencia</b>
<b>Evaluación basada en el contenido de la dieta</b>		
Método de pesado	⊙	□
Método de cuestionario	⊙	◆
Medición antes de la ingesta	⊙	□
<b>Evaluación de la excreción en orina</b>		
Muestra de orina de 24 horas	⊙	□
Muestra de primera orina en la mañana	⊙	◆
Muestra de la segunda orina de la mañana	⊙	◆
Muestra de orina aislada	◆ (⊙*)	⊙
Evaluación a través de un sensor de sal o tiras	□ (◆**)	⊙

⊙, Excelente; ⊙, Buena; ◆, Aceptable; □, Pobre. \* Cuando se utiliza una fórmula para la estimación de la excreción diaria de creatinina (Cr). \*\*Cuando un se utiliza sensor de sal instalado con la fórmula.

## **6. Estudios que comparan diferentes métodos.**

### **6.1 Estudios que comparan la orina de 24 horas con orina aislada de la noche.**

Son varios los estudios que evaluaron la correlación entre la excreción de sodio en orina de 24 horas y sodio urinario durante la noche (72,76,78,100,102–105). En uno de estos estudios se analizó el coeficiente de correlación de la media verdadera orina de 24 horas de sodio y la media de la orina de la noche con el fin de eliminar la influencia de la variación intraindividual (78). En este sentido, se ha sugerido que sería necesaria al menos una semana de las muestras durante la noche para reducir la variación intraindividual. Luft y cols (72), estudiaron la ingesta de sodio mediante la administración de una dieta fija y posteriormente se estimó la excreción de sodio en la orina. La ingesta media de sodio mostró una mayor correlación con la de 24 horas ( $r = 0,75$ ) que con la estimación de la noche o de la mañana ( $r = 0,55$ ). En sus conclusiones reconocieron que la variación diaria de la ingesta de sal es una limitación y que las muestras de orina durante la noche no parecen ser una manera prometedora para estimar la ingesta de sodio. Sin embargo, este mismo autor en otro estudio, se encontró una correlación de 0.94 entre media de 24 horas y la media de la noche (103). A partir de seis muestras de orina de 24 horas recogidas a lo largo de más de 10 días, también ha publicado una alta correlación entre la media de la orina de 24 horas y la media de la noche ( $r = 0,92$ ) (105). Hubo un mayor grado de variación intra e inter-individual con la orina de la noche que con las de 24 horas y, por lo tanto, un mayor número de muestras sería necesaria para medir con precisión la ingesta de sodio. En relación con la hora del día, se encontró que las correlaciones entre los electrolitos urinarios en orina de 24 horas y la de medio día (12 horas de duración), los resultados sugieren que las mejores muestras son las de la noche (8 h de duración) (104). En los estudios que utilizan dispositivos eléctricos validados para

controlar la ingesta diaria de sal, se puede obtener una correlación significativa entre la orina de 24 horas y los valores durante la noche ( $r = 0,72$ ) (100).

## **6.2 Estudios que comparan las muestras de 24 horas con muestras aisladas.**

Varios estudios compararon las concentraciones de sodio orina de 24 horas y mediciones puntuales de sodio en orinas aisladas (74,75,77,98,102,106–109).

- Kawasaki y cols (106), mostró que en 242 participantes una sola muestra de orina de 24 horas no representaba la media individual de excreción de sodio diaria. El coeficiente de correlación entre la muestra aislada y la orina de 24 horas fue de 0,46. Cuando se promediaron 3 muestras diarias de 117 participantes, el coeficiente de correlación fue de 0,62. El mismo autor encontró que las muestras de orina de la segunda orina de la mañana, recogidas durante 3 días, dan una estimación más fiable y precisa de 24 horas sodio orina que una colección de un día con una correlación altamente significativa ( $r = 0,774$ ). La correlación era más fuerte cuando se utilizan muestras de la mañana en lugar de muestras de noche (77). Mientras que en los trabajos de Tanaka y cols (75), la correlación entre la orina de 24 horas y la aislada fue un poco menor:  $r = 0,65$ .
- Wolf y cols (107) utilizaron una muestra aislada de orina en lugar de la habitual muestra de 24 horas para medir el sodio en orina . Tuvieron una sobrestimación tanto de la tasa de excreción y la relación sodio/creatinina cuando se comparó la muestra de orina con la de 24 horas. Sin embargo, una muestra puntual, tomada en la mañana después de ayuno de la noche, estaba más estrechamente relacionada con la muestra de 24 horas. Otros autores, como Ilich y cols (109), no han hallado tan buenas correlaciones. En su estudio publicaron una correlación de 0,45. De ello se deduce que una muestra aislada no es suficiente en todos los casos, pero es

una alternativa fiable a 24-h de muestreo. Mann y cols (74) compararon tres muestras aisladas aleatorias, mañana (AM) y tarde (PM) con una muestra de 24 horas. Cuando la relación sodio/creatinina se ajustó por la excreción de creatinina de 24 horas, se mejoraron todas las correlaciones: 0,17, 0,31 y 0,86 para la muestra aleatoria, la AM y la PM, respectivamente. El valor para la muestra aleatoria no se tiene una correlación significativa y, por lo tanto, no sería una buena alternativa a la orina de 24 horas. Sin embargo, una muestra puntual recogida en la tarde o temprano en la noche antes de la cena, predice con precisión la excreción de sodio de 24 horas.

- Ji y cols (85) compararon la orina de 24 horas con una muestra aislada en una población británica de varias etnias entre hombres y mujeres. Además, validaron la fórmula utilizada de forma independiente en otra muestra de población de italianos. El estudio comparó los diferentes métodos para estimar el sodio en orina de 24 horas mediante colecciones programadas y se utilizaron no sólo las correlaciones, sino también los gráficos de Bland y Altman, la predicción de la posición con quintiles, la sensibilidad y especificidad de la detección de una reducción de la excreción de sodio por debajo de 100 mEq/día, además de curvas ROC. El estudio mostró un sesgo constante, con una sensibilidad moderada pero una baja especificidad.

### **6.3 Estudios que comparan las muestras de 24 horas con otras técnicas de muestreo.**

Yamori y cols (102) utilizaron muestras de orina de 24 horas fraccionados en tres partes. Con este método encontraron que la correlación más alta de sodio en las muestras de orina se consiguió con la orina recogida durante el día y la segunda

correlación más alta fue en la orina durante la noche. A pesar de la baja correlación general y de la mayor correlación entre el día y la recolección de orina de 24 horas, se postulan a favor del pragmatismo de la recolección por la noche. En este momento del día es cuando la mayoría de las personas pueden hacer más fácilmente la recogida de la muestra en sus domicilios.

## **7. Fórmulas publicadas para estimar el sodio en orina de 24 horas.**

### **7.1 Índice sodio creatinina**

Milne y cols (84), describieron su trabajo en 1980, en este participaron 8 hombres que eran personal médico y 89 hombres normotensos. Recolectaron orina en diferentes tiempos del día. Observaron una gran variabilidad en la estimación teniendo en cuenta sólo el sodio en orina aislada, sin embargo los índices sodio/Cr tenían una correlación de Pearson de 0,61 a 0,70.

### **7.2 Método de Tanaka.**

Tanaka y cols (75) utilizaron los datos de 591 japoneses que participaron en el estudio INTERSALT. El rango de edad fue de 20 a 59 años y la recolección apropiada se valoró a través de una entrevista. La precisión del método se analizó en un total de 513 trabajadores que no participaron en el estudio INTERSALT. En el cálculo de la excreción urinaria de Cr de 24 horas se introducen correcciones por edad, altura y peso. La excreción de sodio en 24 horas se calcula en varios pasos:

*1.- Se realiza inicialmente el cálculo de la excreción de creatinina de 24 horas (Ecuación 1).*

2.- Se asume que el cociente sodio/Cr en orina aislada es el mismo que en orina de 24 horas.

3.- Se asume que el sodio en orina de 24 horas es igual al cociente sodio/Cr multiplicado por la excreción estimada de Cr en orina de 24 horas (Ecuación 2).

Excreción de Creatinina de 24 horas (PRCr) calculada mediante regresión.

*Ecuación 1. Creatinina estimada en orina de 24 horas (mg/día), método de Tanaka(75).*

$$\text{CrO24 horas} = -2,04 * \text{edad (años)} + 14,89 * \text{peso (Kg)} + 16,14 * \text{talla (cm)} - 2244,45$$

*Ecuación 2. Sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), método de Tanaka.*

$$\text{NaO24h} = 0,29 * \left( \frac{\text{Na Orina aislada(mEq/L)}}{\text{Cr Orina aislada(mg/L)}} * \text{CrO24h(mg/día)} \right) + 121$$

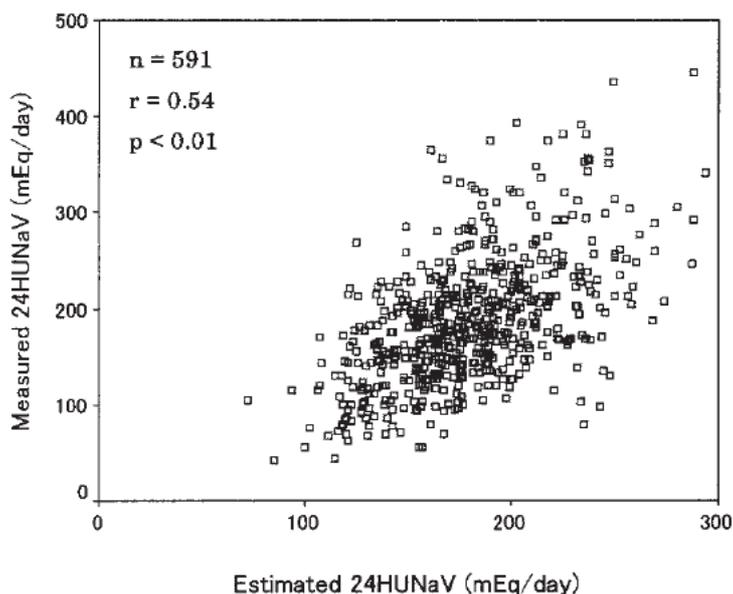
El coeficiente de la ecuación fue de  $r = 0,53$ . El coeficiente de correlación (R) fue de 0,65 para el sodio en orina aislada y sodio de orina de 24 horas. Si el valor del sodio en orina se acerca a 0, el sodio estimado igualmente. Por este motivo se realizó una corrección logarítmica semejante al método de Kawasaki y cols(77).

*Ecuación 3. Sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), corrección logarítmica, método de Tanaka.*

$$\text{NaO24h} = 21,98 * \left( \frac{\text{Na Orina aislada(mEq/L)}}{\text{Cr Orina aislada(mg/L)}} * \text{CrO24h(mg/día)} \right)^{0,392}$$

La media del valor estimado de sodio en orina de 24 horas fue de 178,9 (DE 36,2) mEq/d, y la media medida del sodio en orina de 24 horas fue de 187,2 (DE 65,8) mEq/d.

Gráfico 2. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método de Tanaka (75).



### 7.3 Método basado en el estudio INTERSALT

Brown y cols (54) utilizaron los datos de la orina de 24 horas y una muestra de orina aislada en el estudio INTERSALT (9) para estimar la ingesta de sodio en una población americana y de Europa del oeste. El número de sujetos de este estudio fue de 5.693, con un rango de edad entre 20 y 59 años de edad de 29 países diferentes de Europa del Oeste. La excreción de sodio en 24 horas se calcula en base a los coeficientes de regresión que publican, con diferentes *modificaciones* dependiendo de la población de los diferentes países participantes. Las ecuaciones de regresión para el sodio en orina de 24 horas estimado para Europa del Oeste fue (Ecuación 4):

*Ecuación 4. Sodio estimado en orina de 24 horas, método INTERSALT, en varones y mujeres.*

Hombres (mmol/d)

$$\begin{aligned}
 &= 17,05 + 0,46 * \text{sodio en OA (mmol/L)} - 2,75 \\
 &* Cr \text{ en OA (mmol/L)} - 0,13 * K \text{ en OA * (mmol/L)} + 4,1 \\
 &* IMC (kg/m^2) + 0,26 * \text{edad (años)}
 \end{aligned}$$

Mujeres (mmol/d)

$$\begin{aligned} &= 12,82 + 0,34 * \text{sodio en OA (mmol/L)} - 2,16 \\ &* \text{Cr en OA (mmol/L)} - 0,09 * \text{K en OA (mmol/L)} + 2,39 \\ &* \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 2,35 * \text{edad (años)} - 0,03 * \text{edad}^2\text{(años)} \end{aligned}$$

Las *modificaciones* de la ecuación para:

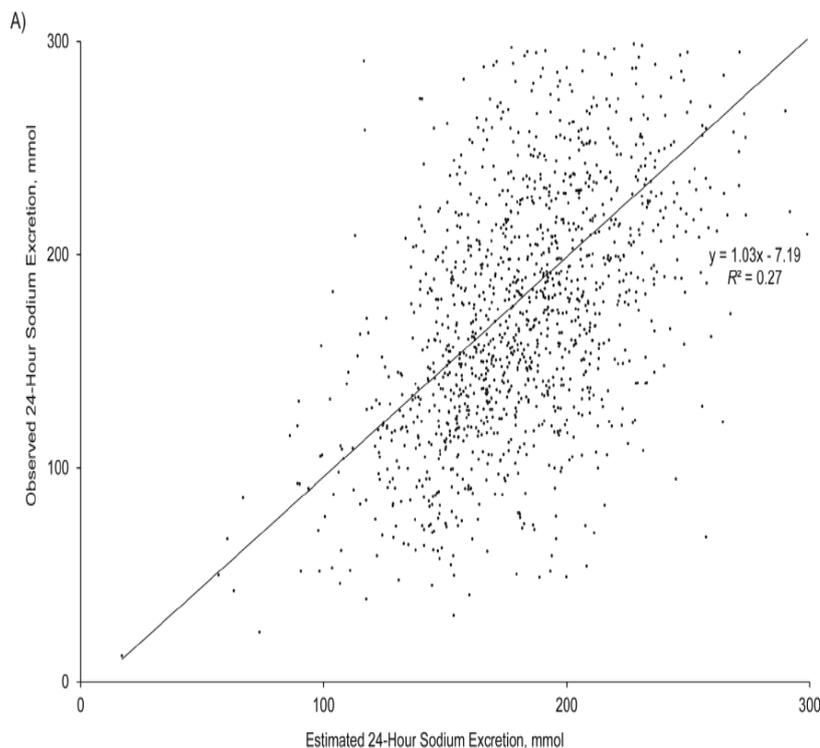
Norte América = 25,46 (hombres) y 5,07 (mujeres).

Europa del Norte = 23,17 (hombres) y 15,73 (mujeres).

Europa del Sur = 23,08 (hombres) y 23,79 (mujeres).

Europa del Este = 39,56 (hombres) y 16,94 (mujeres).

*Gráfico 3. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método INTERSALT, A en varones y B en mujeres (54).*



Para los hombres, el coeficiente de regresión ajustado fue de  $R^2=0,27$ . En el grupo de mujeres el coeficiente fue de  $R^2=0,23$ . Los coeficientes de correlación de Pearson entre el sodio de orina estimado y el sodio de orina de 24 horas fueron de 0,50 y 0,51 para hombre y mujeres, respectivamente. Sin embargo, los coeficientes de regresión entre las medias de las muestras observadas y la estimada fueron de 0,79 y 0,71 para hombres y mujeres, respectivamente. Esto quiere decir que, a nivel poblacional, la correlación de la fórmula es bastante mejor y podría servir mejor para estudios poblacionales.

#### **7.4 Método de Kawasaki.**

Kawasaki y cols (77) publicaron su trabajo en 1993. Realizaron la medición del sodio en orina en una muestra de la segunda orina de la mañana (SOM), 4 horas después de la primera y antes del desayuno. El número de participantes fue de 159 e incluía a sujetos clínicamente sanos entre los 20 y 79 años. La excreción urinaria media de sodio en orina de 24 horas para hombres fue de 232,6 (DE 6,1) y en mujeres 186,4 (DE 7,5 ). Para estimar la excreción de creatinina de 24 horas (110), se realizó un análisis de regresión lineal mediante el método de pasos hacia delante, la ecuación obtenida fue (Ecuación 5):

*Ecuación 5. Creatinina estimada en orina de 24 horas (mg/día), método Kawasaki, en varones y mujeres.*

Varones:

$$CrO24h = -12,63 * \text{edad (años)} + 15,12 * \text{peso (kg)} + 7,39 * \text{talla (cm)} - 79,9$$

Mujeres:

$$CrO24h = -4,72 * \text{edad (años)} + 8,58 * \text{peso (kg)} + 5,09 * \text{talla (cm)} - 74,5$$

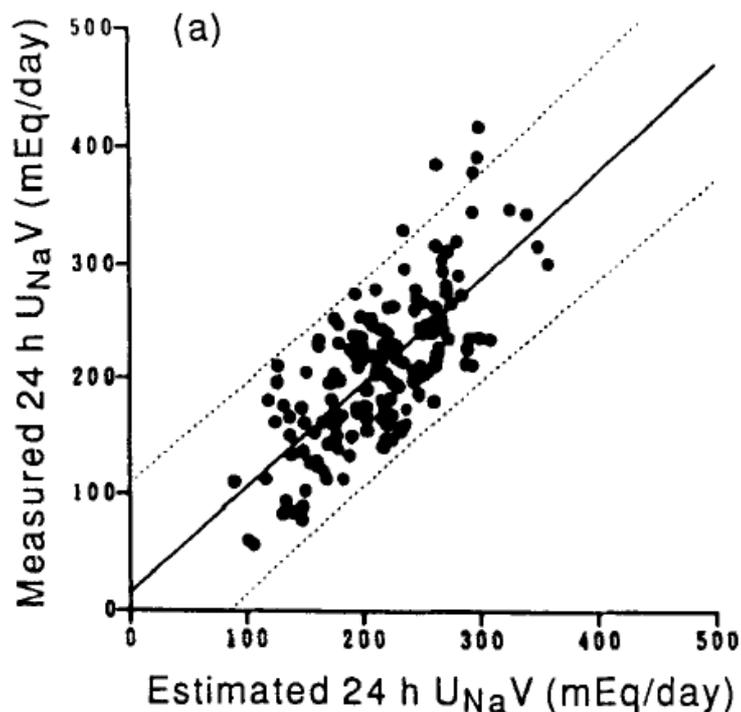
La excreción de sodio en 24 horas se calcula de la siguiente manera:

*Ecuación 6. Sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), método de Kawasaki.*

$$NaO24h = 16,13 * \left( \frac{Na\ SOM\ (mEq/L)}{Cr\ SOM\ (mg/L)} * CrO24h\ (mg/día) \right)^{0,5}$$

Se valoraron la precisión y confiabilidad y se observó una correlación de 0,728 para el sodio en SOM.

*Gráfico 4. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método de Kawasaki (77).*



### 7.5 Método de Toft (Danish).

Más recientemente (año 2014), Toft y cols (111) publicaron la medición del sodio en orina a partir de una muestra de orina aislada tomada en cualquier momento y una muestra de orina de 24 horas tomada otro día. Para verificar que la recolección de la

orina de 24 horas había sido adecuada se utilizó el método del ácido para-amino-benzoico (PABA). La muestra de orina era rechazada si el resultado del método PABA fue menor de 78%. El objetivo de este trabajo era validar el método de Tanaka en población caucásica y, además, de desarrollar una nueva ecuación para estimar el sodio en orina de 24 horas. Con un rango de edad entre 28 y 74 años, participaron un total de 473. De ellos, hasta 61 participantes no recogieron adecuadamente las muestras, siendo retirados del análisis del estudio. La excreción media de sodio en orina de 24 horas fue de 195 mmol/24 horas y 139 mmol/24 horas para hombres y mujeres, respectivamente. Inicialmente, se desarrolló una ecuación para estimar la excreción de creatinina en orina de 24 horas mediante análisis de regresión, teniendo en cuenta la edad, sexo, altura y peso de los participantes (Ecuación 7, Ecuación 8).

*Ecuación 7. Creatinina estimado en orina de 24 horas (mg/día), método Toft (111), en varones y mujeres.*

Varones:

$$CrO24h = -7,54 * \text{edad (años)} + 14,15 * \text{peso (kg)} + 3,48 * \text{talla (cm)} + 423,1$$

Mujeres:

$$CrO24h = -6,13 * \text{edad (años)} + 9,97 * \text{peso(kg)} + 2,45 * \text{talla (cm)} + 342,7$$

Posteriormente, se utilizó la excreción de creatinina estimada en 24 horas para estimar el sodio en orina de 24 horas, de forma semejante al análisis de Kawasaki y cols.

*Ecuación 8. sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), corrección logarítmica, método de Toft (111).*

Hombres:

$$NaO24h = 33,56 * \left( \frac{\text{Sodio en OA (mEq/L)}}{\text{Creatinina en OA (mg/L)}} * CrO24h \text{ (mg/día)} \right)^{0,345}$$

Mujeres:

$$NaO24h = 52,65 * \left( \frac{\text{Sodio en OA (mEq/L)}}{\text{Creatinina en OA (mg/L)}} * PRCr \text{ (mg/día)} \right)^{0,196}$$

Los coeficientes de correlación de Pearson entre el sodio de orina de 24 horas estimado y medido para el total de sujetos fue de 0,41 y de 0,55 para el modelo Danish.

Gráfico 5. Relación entre el sodio en orina de 24 horas estimado y el medido, método de Toft (111).

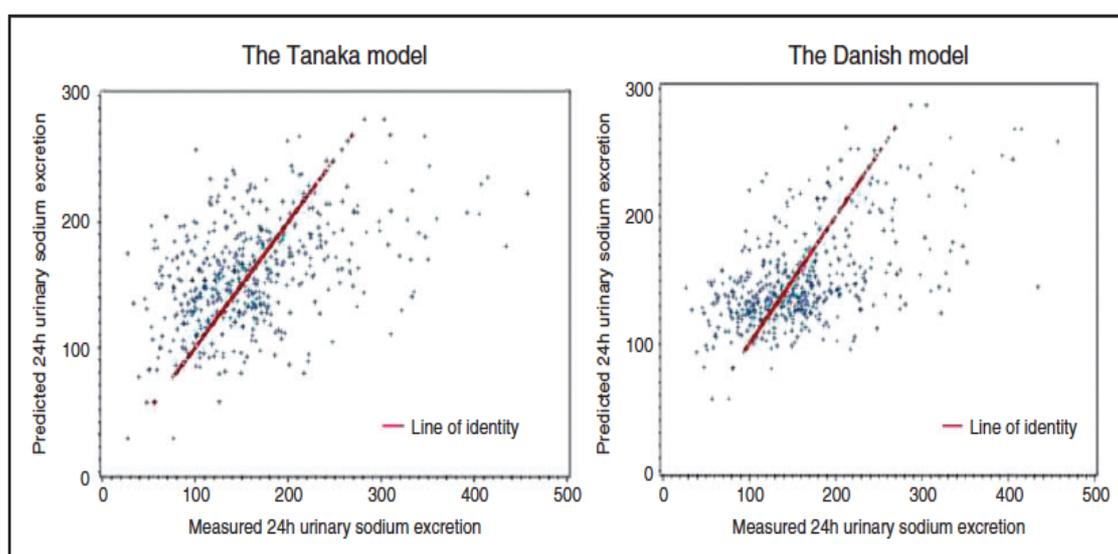


Tabla 2. Resumen sobre las características de las fórmulas descritas previamente.

Index	Coefficiente de Correlación	Momento Recogida de orina	Incluye Orina 24 horas	N	Coefficiente de Regresión
Index	0,61 a 0,70	Varios		97	
Tanaka	0,65		X	591	
INTERSALT	0,5 a 0,51		X	5693	0,71 a 0,79
Kawasaki	0,72	SOM		159	
Toft (Danish)	0,41 a 0,55	cualquiera	X	473	

## **8. Estudios de validación importantes.**

### **8.1 Estudio de Mann y cols.**

Mann y cols (74) realizaron su trabajo entre los años 2006 a 2007 en New York. La población estudiada estaba formada por 81 sujetos con una edad media de 59.2 años, una IMC 28 kg/m<sup>2</sup> y un 55.3% de hombres. De entre ellos, el 91,6 % eran hipertensos y el 56,8 % usaban diuréticos como tratamiento. La excreción de sodio en 24 horas se calcula de la siguiente manera:

*Ecuación 9. Sodio estimado en orina de 24 horas (mEq/día), Mann y cols (74).*

$$NaO24h = \left( \frac{Na \text{ en OA (mEq/L)}}{Cr \text{ en OA (mg/L)}} * CrO24h \text{ (mg/día)} \right)$$

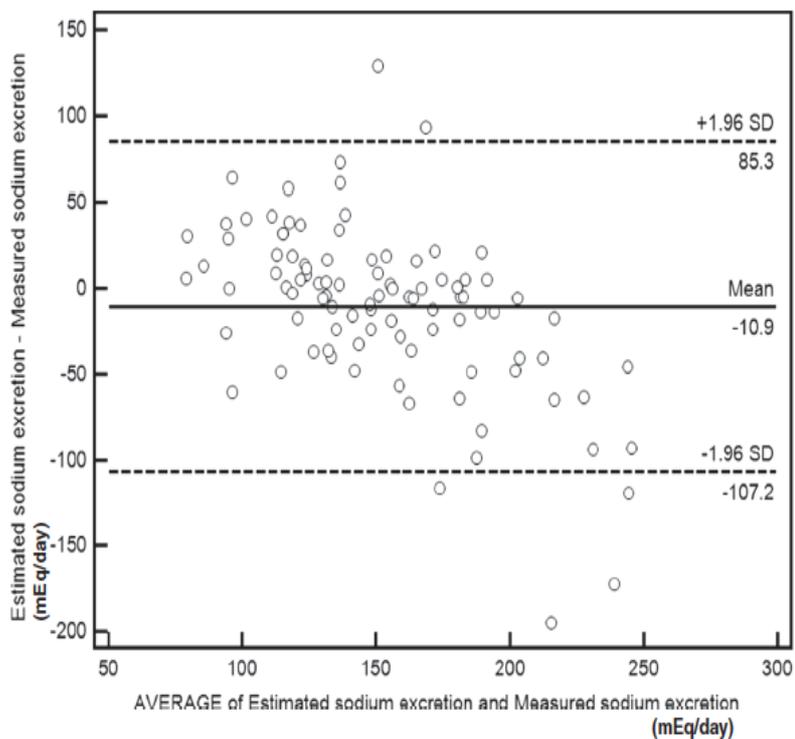
El coeficiente de correlación entre el sodio en orina de 24 horas medido y estimado con este método varía de 0,17 en la mañana a 0,37 en la tarde y 0,86 en la noche. Este coeficiente no se modificaba si se aplicaban correcciones por edad, IMC o por el uso de diuréticos. El grado de concordancia para detectar una excreción de menos de 100 mEq/d en la muestra de orina de la noche fue de kappa=0,71, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 82%. El coeficiente para la mañana y tarde fue de kappa 0,38 y 0,33, respectivamente.

### **8.2 Estudio de Ogura y cols.**

Ogura y cols (98), analizaron un total de 100 sujetos con ERC entre los años 2009 a 2010. El método utilizado fue el propuesto por Tanaka. La población estudiada tenía una edad media de 58 (DE 16) años y el 49% eran hombres. La TFG estimada fue de 53 (DE 27) ml/min, la excreción urinaria de proteína fue de 1,2 (DE 1,4) g/d. El

coeficiente de correlación estimado fue de 0,52 al comparar el sodio en orina de 24 horas medido y estimado. Esta correlación varía de una  $r=0,52$  para una TFG  $>60$  ml/min,  $r=0,47$  para una TFG entre 30-60 ml/min y  $r=0,6$  para una TFG  $<30$  ml/min. En el análisis de Bland-Altman la diferencia media fue de 10,9 y un total de 94% (90 de 96) de los sujetos estudiados se encontraban a  $1,96 * DE$  de la media (límites de -07,2 a 85,3 mEq/d).

Gráfico 6. Gráfico de Bland-Altman, relación entre el sodio medido y el sodio estimado, Ogura y cols (98).



Las curvas ROC muestran un área bajo la curva de 0,835 y 0,719 para puntos de corte de  $>170$  y  $>100$  mEq/d.

## **METODOLOGÍA**

### **Finalidad.**

Existen pocos trabajos que comparen la medida de la ingesta de sodio mediante la recolección de orina de 24 horas con la estimación a través una muestra de orina aislada. Tampoco existen trabajos previos en poblaciones diana concretos como la de pacientes hipertensos (población más importante a efectos de mejorar el consumo de sal). El presente trabajo pretende desarrollar un modelo predictivo para estimar la ingesta de sodio, medida a través de la recolección de orina de 24 horas (prueba considerada gold estándar), mediante la excreción de sodio de una muestra aislada de orina recogida en cualquier momento. Además, se pretende hacer una estimación del consumo basal de sal los pacientes con hipertensión del Baix Empordà.

### **Justificación.**

La gran importancia de conseguir una dieta realmente baja en sodio y su decisiva influencia en el manejo en patologías muy prevalentes como la hipertensión, diabetes mellitus y nefropatía asociadas a un consumo excesivo. Unos resultados favorables de este trabajo nos permitirían simplificar el conocimiento sobre la ingesta de sal de la población. Con este fin, nos proponemos desarrollar un método más simple, menos costoso y más accesible pero sin perder fiabilidad. Así, mediante una muestra de fácil obtención y una fórmula ajustada nos permita hacer las recomendaciones dietéticas de manera individualizada a cada paciente.

### **Factibilidad.**

La muestra de sujetos se realizaría en los pacientes con hipertensión del Baix Emporda según el censo del 2013, a través de los diferentes centros de salud de la zona. Requiriendo la realización de un análisis de orina de 24 horas y análisis de orina de muestra aislada durante el periodo de estudio planteado.

## **Hipótesis y objetivos**

### **1. Hipótesis.**

La estimación de la ingesta de sodio mediante una muestra de orina aislada tomada en cualquier momento es reproducible, valida y clínicamente útil.

### **2. Objetivo general.**

Desarrollar un modelo predictivo para estimar la ingesta de sodio mediante una muestra de orina aislada tomada en cualquier momento del día y comparada con la medida a través de una muestra de orina de 24 horas.

### **3. Objetivos específicos.**

#### **3.1 Objetivo principal.**

1. Desarrollar un modelo predictivo a través de regresión múltiple para estimar la ingesta de sodio a través de una muestra de orina aislada tomada en cualquier momento.
2. Validar el modelo predictivo en una muestra aleatoria de sujetos con hipertensión arterial.

#### **3.2 Objetivos secundarios.**

1. Determinar la ingesta de sodio mediante orina de 24 horas y de una muestra aislada de orina.
2. Correlacionar los valores del modelo predictivo elegido con el sodio en orina de 24 horas.

3. Valorar la reproducibilidad de la estimación de la ingesta de sodio a través de la orina de 24 horas y una muestra aislada de orina tomada en cualquier momento.
4. Evaluar la validez de la estimación de la ingesta de sodio mediante una muestra de orina aislada tomada en cualquier momento.
5. Evaluar la concordancia entre la orina de 24 horas y la calculada por regresión mediante test de Bland Altman.
6. Valorar la utilidad clínica del modelo de regresión asumiendo una variación clínicamente significativa.
7. Valorar la fiabilidad del modelo de regresión elegido mediante un test de validación en una muestra aleatoria independiente de los sujetos estudio.

## **Diseño y métodos**

### **1. Tipo de estudio.**

Estudio observacional, transversal y aleatorizado de una cohorte poblacional en pacientes con hipertensión.

### **2. Ámbito.**

Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial del Baix Empordà, en la Provincia de Girona.

### **3. Población diana.**

Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial.

### **4. Población de estudio.**

Pacientes con hipertensión arterial seleccionados de manera aleatoria, que sean atendidos en los servicios de salud del Baix Empordà y que cuenten con análisis de orina de 24 horas, análisis de orina de muestra aislada, durante los meses de Marzo del 2014 a Junio del 2015.

### **5. Criterios de selección.**

#### **5.1. Criterios de Inclusión.**

Se seleccionaron pacientes de la población diana con los siguientes criterios:

- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial atendidos en los servicios de salud del Baix Empordà.

- Pacientes mayores de 18 años.

## **5.2. Criterios de exclusión.**

Se excluyeron aquellos pacientes que:

- Pacientes que no firmen el consentimiento informado o que no deseen participar en el estudio.
- Pacientes con procesos de diarrea y/o malabsorción documentada.
- Pacientes con trastorno alimentario (anorexia, malnutrición, bulimia, etc.).
- Pacientes con sonda vesical o patología urinaria con sangrado activo (CA, litiasis).
- Pacientes con incontinencia urinaria.
- Mujeres embarazadas o que estén intentando quedarse embarazadas.
- Pacientes que reporten nuevos tratamientos o hayan modificado su tratamiento de la hipertensión en las últimas 2 semanas.
- Pacientes con enfermedades como ICC descompensada, hepatopatía severa o síndrome nefrótico.

## **6. Muestra.**

El método de muestreo de los participantes fue mediante selección aleatoria estratificada en base al sexo (hombre/mujer) y a los segmentos de edad (45-60, 60-70, 70-80, > 80 años). Con el fin de equilibrar la muestra respecto al sexo y la edad estratificada, se utilizará como semilla de aleatorización un valor conocido, que permita repetir la misma selección a partir de la base de datos del registro de salud del Baix Empordà/SSIBE.

El tamaño de la muestra fue planificado, teniendo en cuenta los datos proporcionados por el estudio anterior de nuestra consulta (validación de la fórmula de Tanaka para el cálculo de la ingesta de sodio, presentado en el congreso de la Sociedad Catalana de Hipertensión del año 2014). Los principales factores del modelo de regresión fueron:

- la edad
- el IMC (peso y talla)
- el sexo
- el diagnóstico de diabetes mellitus (DM)
- el uso de diuréticos
- los valores de sodio y creatinina en orina de muestra aislada.

Se desarrollo un modelo predictivo de regresión lineal para el cálculo de la ingesta de sodio, así como también la validación del modelo en una muestra semejante de sujetos. En nuestro modelo incluimos una tasa de error en el proceso de la recolección de la orina de 24 horas y que estimamos (según estudios previos) entre un 20 y un 40 %, por infra o supra recolección. Además, fue necesario suponer un porcentaje de pérdidas de pacientes relacionado con la negación a participar en el estudio y dificultades en la inclusión de pacientes por el personal de los centros de salud y que estimamos en un tercio de los candidatos iniciales (un 33%). Atendiendo a todas estas circunstancias, el número de pacientes adecuado para el tamaño de la muestra sería 1.500 pacientes.

## **7. Procedimiento de reclutamiento.**

El reclutamiento se realizó durante los meses de Marzo del 2014 a Junio del 2015 en la Comarca del Baix Empordà (Girona). Los participantes fueron considerados hipertensos si la tensión arterial en la consulta (tratada o no tratada) es mayor de  $\geq 140/90$  mmHg o si el participante se encuentra normotenso pero tiene antecedentes de hipertensión y se toma medicación antihipertensiva.

Se realizaron charlas informativas y de preparación para los Médicos y enfermeras de los distintos centros de salud del Baix Empordà, con la finalidad de solicitar su participación y complicidad en el proyecto como investigadores colaboradores que aplicarían los criterios de inclusión para seleccionar la población en estudio. La muestra se aleatorizó entre los médicos y enfermeras que expresaron su voluntad de participar (confirmación mediante correo o a través del jefe del centro de salud). A todos los médicos y enfermeras participantes se les facilitó un dietario de investigación diseñado en el programa de Historia Clínica Informatizada (HCI) “La Gavina”, para que tuvieran acceso al listado de pacientes que tienen asignados un día concreto. Así, pudieron revisar y confirmar los criterios de inclusión y exclusión de todos los pacientes seleccionados inicialmente. Además, contaron con una ficha “registro de pacientes y actividades” para seguir el control de las actividades relacionadas con el reclutamiento de los pacientes elegibles.

Después de revisar la HCI, los investigadores colaboradores cumplimentaron la ficha de manera telemática a través de un sistema virtual de archivos accesible solamente mediante un código (Google Drive) de registro del sujeto y del

reclutador (anexos). Una vez validado el cumplimiento de los criterios de inclusión por el investigador principal, los pacientes fueron invitados a participar en el estudio a través del teléfono y/o en persona por su médico de cabecera y/o enfermera habitual. Para ello, se concertó una cita con la oportunidad de ofrecer la información del estudio y obtener la firma del consentimiento. Posteriormente, se completaron los datos de registro del paciente y del reclutador (investigador colaborador) vía on-Line en el archivo instalado al efecto en una cuenta de Google Drive.

Una vez firmado el consentimiento, se solicitaron los análisis propuestos en el estudio (muestra aislada de orina, orina de 24 horas y análisis de sangre) que fueron programados coincidiendo con la revisión anual de los pacientes según protocolo habitual de atención y control de pacientes hipertensos en el centro de salud. Para una adecuada recogida de las muestras, se facilitaron instrucciones verbales y escritas detalladas para la recolección las muestras:

- ✓ orina de 24 horas (con el kit de recolección).
- ✓ muestra aislada de orina.
- ✓ muestra de sangre: detallar cómo se hizo...

El día de la visita en consulta se midió el peso, la altura, la medicación activa y se volvió a confirmar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

## **8. Variables del estudio.**

### **8.1. Variables principales.**

- sodio en orina de muestra aislada.
- sodio en orina de 24 horas.

## 8.2. Otras variables independientes.

- Consignar la edad (años).
- Consignar el sexo (femenino/masculino).
- Peso (Kg).
- Talla (cm).
- Calcular el IMC ( $\text{Kg}/\text{cm}^2$ ).
- Presión arterial.
- Registrar el tratamiento habitual (especial interés diuréticos, antihipertensivos, otros).
- Revisar antecedente de Diabetes mellitus Si/No.
- Estimar el grado de función renal (CKD-EPI en  $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ).
- Consignar los datos de laboratorio:
  - Creatinina (Cr) en sangre y orina (aislada y 24-h) (mg/dl).
  - Potasio (K) en sangre y orina (aislada y 24-h) (mEq/L).
  - sodio (sodio) en sangre y orina (aislada y 24-h) (mEq/L).
  - Cloro (Cl) en sangre y orina (aislada y 24-h) (mEq/L).
  - Urea (Ur) en sangre y orina (aislada y 24-h) (mg/dl).
  - Glucosa (Glu) en sangre y orina (aislada y 24-h) (mg/dl).
  - Volumen de orina (24 horas, cc).

## 9. Intervención.

Los pacientes elegibles fueron programados para una visita inicial, se confirmó su participación, se obtuvo el consentimiento informado, se revisó la medicación, se

midió el peso y la altura, además de recibir instrucciones verbales y escritas detalladas junto con el kit de recolección de orina de 24 horas.

### **9.1. Recolección de la muestra de orina.**

La fecha elegida para iniciar la recolección de orina de 24 horas fue prevista para cada paciente dentro de la categoría asignada para cada día. Se realizó una llamada y/o mensaje de texto recordatorio a cada paciente el día antes de su fecha de inicio programada. En la mañana del día de inicio de la recolección, al levantarse, se pidió a los participantes que descarten la primera orina del día y registren la fecha y la hora, el punto de partida para el periodo de recolección de orina. Se les instruyó para recoger todas las veces que micciones con posterioridad a esta primera micción durante las siguientes 24 horas hasta la primera micción del día siguiente. Se les recordó que debían almacenar sus muestras de orina en un refrigerador hasta el momento de ser entregadas en el centro de salud. El tiempo de entrega fue de acuerdo a la cita y revisión acordada con el médico de cabecera y/o enfermería, usualmente durante la mañana del día siguiente al inicio de la recolección. Se registraron el volumen de la recolección y el tiempo transcurrido desde primera micción a la última que se hubiera recogido.

La muestra de orina se considero incompleta o no válida si se daba cualquiera de las siguientes situaciones:

1. El volumen total de orina de 24 horas < 500 mL.
2. En el caso de que la participante sea mujer y coincida con la menstruación.

3. Si la validación a través de la excreción de creatinina de orina de 24 horas no fuera la adecuada.

Si no se confirmara la idoneidad de la muestra (después del análisis de validación) y/o la recogida es incompleta, se le ofreció al paciente la opción devolver a hacerla recolección de 24 horas (vía telefónica). Si el paciente no consintiera en volver a hacerla recogida, la muestra fue omitida del análisis.

La muestra de orina aislada, debía ser recolectada durante la visita clínica (usualmente durante la mañana) del mismo día en que los participantes lleven sus muestras de orina de 24 horas al laboratorio. Para este efecto se les proporcionó un bote para recolección de muestra de orina aislada.

## **9.2. Preparación y análisis de las muestras de orina y sangre.**

Las muestras de orina se analizaron dentro de las primeras 4 horas después de la recolección, en el laboratorio central del Hospital de Palamós. La medición de la concentración de sodio, cloro, potasio, glucosa, creatinina se realizó por los métodos estándar del laboratorio. La muestra aislada de orina se procesó para realizar las siguientes determinaciones:

- pH, densidad y la presencia de sustancias anormales utilizando tiras reactivas Combur 10 test UX (Roche Diagnostics, SL, Barcelona, España); los participantes con hallazgos anómalos fueron excluidos (112).

A continuación, se tomó una alícuota de 1 ml de la orina de 24 horas, para ser analizada en el laboratorio. Se registraron:

- el volumen
- iones: sodio, potasio, cloro
- glucosa
- creatinina

La concentración urinaria de sodio, potasio y cloro (sangre y orina) se cuantificó utilizando un potenciómetro indirecto con membranas sólidas, selectivos para cada ion y conectados a un auto analizador Architect C8000 (Abbott Laboratories. Illinois, U.S.A.) (CV = 0,55% y 1,89% de sodio en sangre y orina, 1,09% y 1,66% de potasio en sangre y orina, 1,43% de cloro en orina). La concentración de creatinina, glucosa y urea en sangre y orina se analizó usando el autoanalizador Architect C8000 (Abbott Laboratories. Illinois, U.S.A.) (CV = 6,4% y 5,33 % de creatinina en sangre y orina, 2,7% y 2,3% de urea en sangre y orina, 4,6% y 3,2% de glucosa en sangre y orina). La creatinina se determinó de acuerdo a la modificación de la reacción de Jaffe. Se midió la intensidad del color desarrollado a una longitud de onda de 520 nm (15) (CV = 2,8%). Los reactivos para la determinación de Creatinina y Glucosa son de Spinreact (Spinreact, S.A. Barcelona, España). Para la urea de BioSystem (BioSystem S.A. Barcelona, España) y para el sodio, K y Cl de Abbott Laboratories. La excreción urinaria de 24 horas se calculó como la concentración de la sustancia corregida por el volumen de orina a las 24 horas.

### **9.3. Validación de la recolección de orina de 24 horas.**

No existe un único método óptimo y exhaustivo de validación de muestras de orina de 24 horas, por lo que el uso de cualquier método debe interpretarse

con precaución. Nosotros hemos validado la idoneidad de las muestras de orina de 24 horas se realizó a través de la excreción de creatinina. Múltiples ecuaciones han sido publicadas para estimar el valor esperado de creatinina en la orina de 24 horas y utilizadas para evaluar la integridad de la recolección en base a la relación de la creatinina esperada y la observada. Sin embargo, la información sobre la validez de estos métodos es limitada. En nuestro estudio hemos utilizado la misma que el estudio Danish (111), por el hecho principal de haber sido aplicado a población danesa y, por tanto, europea (Ecuación 7). Algunos algoritmos utilizados y que hemos desestimado son los del método de Tanaka y cols (75), de Joossens y Geboers (113) y el algoritmo de Mage y cols (114).

#### **9.4. Métodos de recogida y registro de datos.**

Se recopiló la información de todos los participantes sobre sus problemas de salud, y el consumo de medicamentos (datos necesarios para determinar si los participantes cumplieron los criterios de inclusión). Todos los datos clínicos, de tratamiento y de laboratorio se recolectaron a través del programa de historia clínica informatizada “La Gavina”, programa de uso habitual en los diferentes Centros de Salud y Hospital del Baix Emporda. En la propia consulta del investigador colaborador se registraron: el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y la medición de la presión arterial (PA).

El peso y tallase determinaron utilizando una balanza del tipo romano previamente calibrada y un tallímetro en centímetros, respectivamente. La presión arterial se midió en el brazo derecho de los participantes sentados

después de un periodo de descanso de 5 minutos, en tres ocasiones espaciadas por un minuto y se considero como valor para ser registrado la estimación de la media de las tres medidas. El esfigmomanómetro automático utilizado fue el modelo Omron HEM-907XL (Omron Health Care, Inc., Vernon Hills, IL, EE.UU.), que es un método válido para utilizar en el entorno clínico. Todos los datos se recogieron siguiendo las normas establecidas por la OMS. El peso y altura se utilizan para calcular el IMC como el peso en kilogramos dividido por la altura al cuadrado en metros. De acuerdo con su índice de masa corporal, los participantes serán clasificados como de peso normal ( $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ ), sobrepeso ( $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ), o que son obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (25). Todos estos datos se exportaron en formato mdb de Microsoft Access desde el programa La Gavina, para su posterior explotación en el programa SPSS 20.

## **10. Estrategia de análisis.**

Según el diseño se valoro la ingesta de sodio medida y estimada. Para el cálculo de la ingesta de sal, se tomará en cuenta el peso de un mol de sodio = 23 g, el peso de un mol de ClNa = 58,4 g, la equivalencia de un mEq de sodio = 0,0584 g de ClNa o 100 mEq de sodio = 5,84 g de ClNa.

Se realizó un análisis de los valores desconocidos. Para valorar la influencia que pudieran tener en el estudio, se asumió un sistema de exclusión de los sujetos con un valor desconocido (115).

Para el análisis uni-variable, se valoró la normalidad de las variables continuas mediante el test de Shapiro-Wilks. En caso de existir asimetría marcada en la distribución de una variable, se realizó las transformaciones necesarias para normalizarlas. Los resultados se expresan como media (DE) o mediana y su rango por cuartiles (IQR) para los datos continuos, y como enteros, frecuencias y porcentajes para los datos categóricos.

El análisis bivariable analizó la relación entre las diferentes variables, se utilizaron los test de  $\chi^2$  o Test exacto de Fisher, t-Student, U de Mann-Whitney o Wilcoxon, y el análisis uni-direccional de la varianza (ANOVA) según las características de las variables. La significación estadística se consideró si el valor de p fue menor de 0,05.

La correlación entre la excreción de sodio estimada y medida se evaluó mediante los coeficientes de correlación de Pearson. Y se valoraron también la relación entre subgrupos, de acuerdo a las principales variables relacionadas, como la edad, el sexo, el IMC, CKD-EPI.

Para el análisis multi-variable se evaluaron los factores predictores independientes significativos de la excreción de orina de 24 horas calculada por regresión lineal múltiple mediante un enfoque de la mejor ecuación determinante a partir de todas las ecuaciones y minimizar la varianza residual, con un modelo de carácter jerárquico (115). Se utilizó como criterio el valor Cp de Mallows (116) mínimo como el mejor modelo y el criterio de Akaike (117).

Para la selección y cribado de las variables a ser incluidas en el modelo final, se calcularon la matriz de correlaciones entre el sodio de 24 horas medido y las diferentes variables propuestas (sodio en orina aislada, edad, edad<sup>2</sup>, sexo, IMC, uso de diuréticos, DM). Además se utilizaron los métodos de inclusión y exclusión del procedimiento regresión de SPSS. Se eligió el modelo de acuerdo a la mejor ecuación respetando el principio de parsimonia.

El análisis de diagnósticos del modelo se realizó mediante los métodos propuestos por Doménech y cols (115).

- Se analizaron inicialmente las variables para detectar valores alejados y/o valores influyentes.
- Se comprobaron los supuestos de normalidad, linealidad y homogeneidad mediante el análisis de residuales.
- Se valoró la independencia de las observaciones mediante el test de Durbin-Watson.
- Se comprobó la ausencia de co-linealidad mediante los índices de tolerancia y factor de incremento de la varianza.

La reproducibilidad se valoró mediante los coeficientes de correlación intra-clase de consistencia y de acuerdo, y finalmente mediante el test de concordancia de Lin (118).

La validez se valoró a través de la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para puntos de corte de la ingesta de sodio (100 y 150 mEq/día), además se generaron curvas ROC, incluyendo el área bajo la curva (AUC) y sus intervalos de confianza al 95% (118).

Se valoró la concordancia a través de gráficos de Bland-Altman que muestren la relación entre la media de los dos métodos y la diferencia de estos mismos, esto para estimar el sesgo y los límites de acuerdo entre las mediciones de los dos métodos (119).

Para valorar la utilidad clínica de la mejor ecuación determinante, se valoró la exactitud como la proporción dentro de una diferencia de 50 mEq/día por encima y por debajo del valor real medido. Además se analizó a través del método de Kaplan Meier con representación de la diferencia entre los 2 métodos (grado de desacuerdo) y la probabilidad que suceda, método propuesto por Luiz y cols (118,120). También se analizó a través de gráficos de Bland-Altman con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%.

Finalmente, para valorar la fiabilidad de la mejor ecuación determinante se realizó un test de validación en una muestra seleccionada de forma aleatoria en razón 1:1 con la muestra inicial. Se considero una pérdida de predicción del modelo si la diferencia del cuadrado del coeficiente de correlación múltiple de ambos modelos es  $> 10\%$ . El análisis se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS 20, macros y plugins en R y Phyton.

## **11. Procedimientos del estudio.**

### **11.1. Preparación del equipo de investigación.**

Después de la aprobación por el Comité Investigación del Hospital de Palamós, se realizaron charlas informativas, para instruir con respecto al

reclutamiento, protocolo y procedimientos a todos aquellos médicos y enfermeras que participaron en el proyecto de investigación. Los investigadores colaboradores trabajaron en cuatro centros de salud: Torroella de Montgri, La Bisbal, Palamós y Palafrugell. El total de investigadores participantes fue de 52 médicos y 37 enfermeras. Se formó un grupo de investigación que comprendía todos aquellos médicos y enfermeras que participaron activamente en el reclutamiento de pacientes, siendo considerados aquellos que cumplieron con, al menos, un 80% del registro de pacientes asignados.

### **11.2. Reclutamiento.**

Luego de la selección aleatoria de los participantes elegibles, fueron programados para una visita inicial para confirmar la participación, firma del consentimiento informado y entrega del kit de recolección de orina, además para recibir instrucciones verbales y escritas detalladas; esta fase se llevó a cabo desde el 1 de Marzo hasta el 24 de Junio del 2014. La siguiente fase que comprende el cumplimiento de la visita programada y la realización de análisis, se llevó a cabo desde Marzo del 2014 a Junio del 2015.

### **11.3. Seguimiento.**

No se realizó seguimiento.

## **12. Aspectos éticos y legales.**

El Presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices establecidas en la

Declaración de Helsinki y todos los procedimientos fueron aprobados por el comité de investigación y comité de ética del Hospital de Palamós (Gerona, España). Todos los participantes firmaron una hoja de consentimiento informado.

### **13. Comentarios finales.**

Antes de la puesta en marcha del estudio se realizó una prueba piloto para comprobar la reproducibilidad del procedimiento. Los resultados fueron presentados en el Congreso de la Sociedad Catalana de Hipertensión del año 2013 (Anexo).

Finalmente se realizará la difusión del estudio, su presentación como tesis de grado para optar el título de doctorado, presentación en congresos de la especialidad y publicación en una revista científica.

## **RESULTADOS**

### **1. Primera fase: Evaluación general de los pacientes.**

#### **1.1. Análisis de datos reportados.**

Para el desarrollo del proyecto se cumplieron 3 bases de datos que se obtuvieron de manera sucesiva:

- Selección de los pacientes que fueron inicialmente randomizados, procedentes de la base de datos de la historia clínica informatizada (HCI). A continuación, los pacientes fueron asignados a las agendas de los médicos investigadores de los diferentes Centros de Atención Primaria (CAP).
- Se diseñó una base de datos en Google Drive para el reporte y evaluación de los pacientes incluidos, Fue cumplimentada por los médicos y enfermeras que participaron en el estudio mediante acceso restringido (acceso mediante contraseña).
- Con los resultados de las pruebas de laboratorio se conformó una tercera base de datos con información registrada a partir de las peticiones en la HCI emitidas por los médicos y enfermeras participantes.
- Un total de 1532 pacientes fueron incluidos en el estudio, pero 32 casos se reportaron de manera inadecuada (Tabla 3), principalmente por error de codificación del número de identificación del caso o pacientes que no fueron previamente. De los 32 casos mal reportados, sólo 3 se consideraron como pacientes que podrían haber sido incluidos en el trabajo.

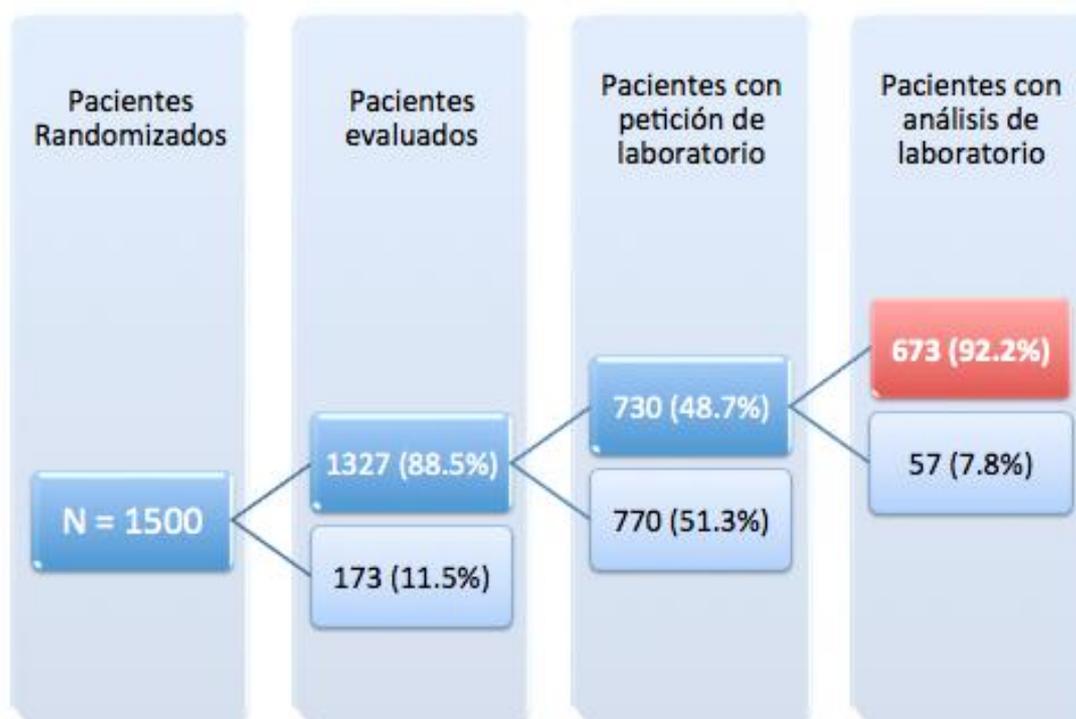
Tabla 3. Pacientes mal reportados.

Profesional	Frecuencia	Porcentaje (%)
Enfermera	15	46,9
Médico	9	28,1
Sin información	8	25,0
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100,0</b>

## 1.2. Análisis general de pacientes.

Del total de pacientes inicialmente randomizados y candidatos a ser incluidos en el estudio (n=1.500), sólo un 85,7% (1285) tenían correctamente cumplimentados sus datos en la base de Google Drive. De estos últimos, 730 pacientes tenían solicitado el análisis de laboratorio (indispensable para el estudio). Finalmente, de los 730 pacientes con petición, sólo a 673 (92,2%) se les realizó el análisis de laboratorio (Gráfico 7).

Gráfico 7. Distribución de los pacientes participantes en el estudio.



\*Azul claro (excluidos), azul oscuro (incluidos), rojo (finalmente incluidos).

### 1.2.1. Evaluación de pacientes no reportados.

La edad media de los pacientes no reportados fue de 66,06 años (DE 13,48), mediana 67,43 y sin sesgo por sexo (

Tabla 4). De los 1.500 pacientes randomizados para ser incluidos, 215 no fueron reportados a través de Google Drive. De éstos, 42 pacientes contaban con petición de laboratorio, por lo que se consideraron incluidos en el trabajo aunque no hubieran sido reportados por los investigadores en la base de Google Drive. Sin embargo, solamente 5 de ellos habían realizado las pruebas de laboratorio y fueron, posteriormente, analizados. El resto de los pacientes no reportados (173) fueron excluidos definitivamente.

*Tabla 4. Distribución según el sexo de los pacientes no reportados.*

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mujer	80	46,2
Varón	93	53,8
Total	173	100,0

### 1.2.2. Evaluación de los pacientes reportados en el estudio.

Se ha reportado un total de 1.285 pacientes. La distribución según el CAP desde el que se evaluaron y reportaron se observa en la (

Tabla 5).

*Tabla 5. Pacientes reportados según el CAP.*

Centro de Salud	Frecuencia	Porcentaje (%)
La Bisbal	259	20,2
Palafrugell	454	35,3
Palamós	374	29,1
Torroella de Montgri	198	15,4
Total	1.285	100,0

Del total de pacientes reportados, 549 (42,7%) fueron reportados por enfermería y 736 (57,3%) fueron reportados por médicos.

### 1.2.3. Características generales de los pacientes reportados.

La edad media fue de 68,63 años (DE 12,59), mediana 69,46. La distribución por sexo se observa en la Tabla 6.

*Tabla 6. Distribución según el sexo de los pacientes que participaron.*

Sexo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mujer	658	49,6
Varón	669	50,4
<b>Total</b>	<b>1.327</b>	<b>100,0</b>

Luego de ser evaluados por los investigadores, los pacientes fueron registrados como incluidos, excluidos o que negaron participar en el estudio (Tabla 7).

*Tabla 7. Relación de pacientes incluidos, excluidos y que negaron participar.*

Categoría	Frecuencia	Porcentaje (%)
Incluidos	878	68,3
Excluidos	301	23,4
No desea participar	106	8,2
<b>Total</b>	<b>1.285</b>	<b>100,0</b>

### 1.2.4. Análisis según el CAP y perfil del reclutador.

El número de pacientes que ha sido reportado por médicos y enfermeras según CAP se observa en la Tabla 8. No existiendo diferencia significativa en el número de pacientes incluidos o excluidos según el tipo de profesional.

*Tabla 8. Relación de participantes según el CAP y profesión.*

Centro de salud	Reclutador	Pac. Excluidos	Pac. Incluidos	Total
<b>La Bisbal</b>	Enfermera	72	77	149
	Médico	49	70	119
<b>Palafrugell</b>	Enfermera	41	100	141
	Médico	112	215	327
<b>Palamós</b>	Enfermera	58	123	181
	Médico	48	156	204
<b>Torroella</b>	Enfermera	10	80	90
	Médico	17	95	112
<b>Total</b>	Enfermera	181	380	561*
	Médico	226	536	762*

\* El total de pacientes es de 1.323. (4 se eliminan por no cumplir todos los requisitos)

### **1.2.5. Análisis de la relación según los pacientes fueron o no reportados.**

Se analizaron 1.327 pacientes evaluados y los 173 que no se reportaron y que se retiraron del estudio inicialmente. Se observa diferencia significativa respecto a la edad ( $p = 0,012$ ), siendo mayores los evaluados respecto a los no evaluados (Tabla 9).

*Tabla 9. Diferencia entre la edad según se evaluaron o no.*

	Frecuencia	Media	DS
<b>Reportados</b>	1.327	68,6	12,6
<b>No reportados</b>	173	66,1	13,5

Tampoco se observó diferencia significativa respecto al sexo ( $p = 0,41$ ); con una OR 0,87 y un IC del 95% entre 0,64 – 1,20 (Tabla 10).

Tabla 10. Relación entre el sexo según se evaluaron o no.

Sexo	No reportado	Reportado	Total
<b>Mujer</b>	80 10,8%	658 89,2%	738 100%
<b>Varón</b>	93 12,2%	669 87,8%	762 100%
<b>Total</b>	173 11,5%	1.327 88,5%	1.500 100%

\*Test  $\chi$  cuadrado: 0,68 (p = 0,41).

Al analizar por el Centro de Salud (Tabla 11), respecto al número de pacientes asignados es mayor en general en el CAP de Torroella (p = 0,001) sobre todo respecto a los CAP de Palafrugell (p = 0,001) y Palamós (p = 0,003), mas no respecto a la Bisbal (p = 0,12).

Tabla 11. Relación de participantes evaluados y no respecto al centro de salud.

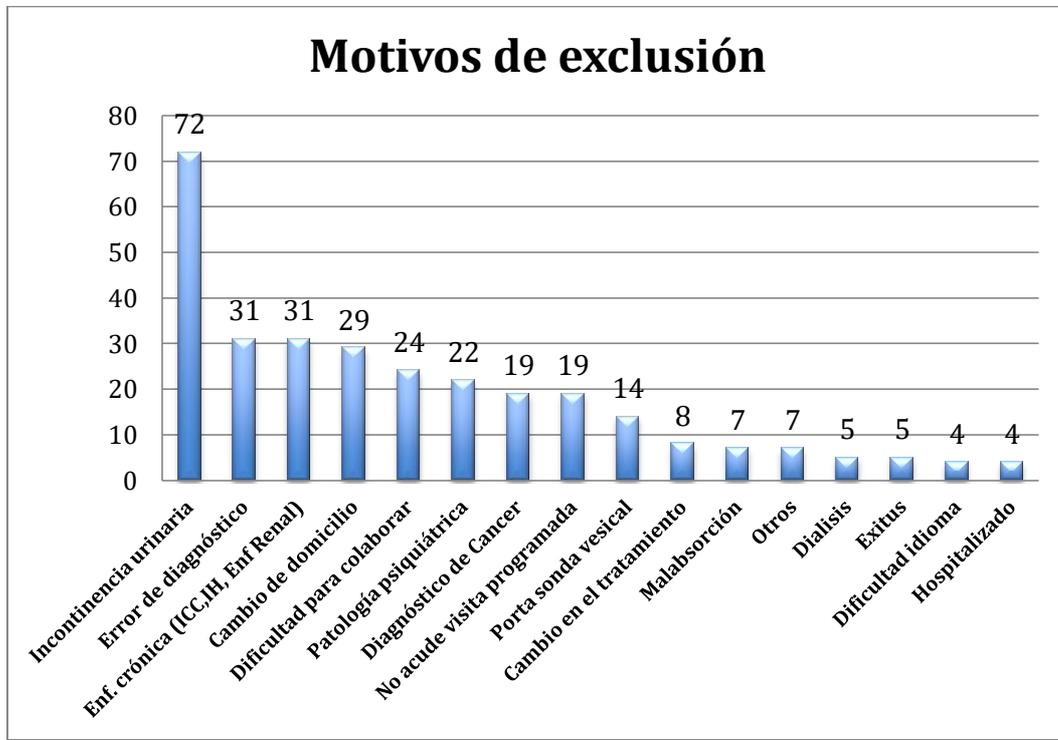
	La Bisbal	Palafrugell	Palamós	Torroella	Total
<b>No reportados</b>	24 8,25	87 15,7%	52 11,9%	10 4,7%	173 11,5%
<b>Reportados</b>	270 91,8%	468 84,3%	386 88,1%	203 95,3%	1.327 88,5%
<b>Total</b>	294	555	438	213	1.500

\*Test  $\chi^2$ : 22,42 (p = 0,001).

### 1.2.6. Evaluación de los pacientes no incluidos.

Los principales motivos por los que se excluyeron pacientes se describen en el *Gráfico 8*. Un total de 106 pacientes se negaron a participar.

Gráfico 8. Motivos por los que se excluyeron pacientes del estudio (número).



### 1.2.7. Evaluación general de los pacientes incluidos.

Se consideraron 1.327 pacientes, 658 (49,6%) fueron mujeres y 669 (50,4%) varones. El número de pacientes que fueron evaluados y reportados por médicos fue de 762 (57,4%) y por enfermería 561 (42,3%).

En la Tabla 12 se observa el número total de pacientes que fueron incluidos, excluidos o que rechazaron participar en el estudio (además de los 42 que no fueron reportados pero que tenían petición de laboratorio y no fueron reportados).

*Tabla 12. Relación de pacientes incluidos, excluidos y que negaron participar.*

<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Incluidos</b>	878	66,2
<b>Excluidos</b>	301	22,7
<b>No quiere participar</b>	106	8,0
<b>Petición laboratorio hecha</b>	42	3,2
<b>Total</b>	1.327	100,0

Del total de pacientes reportados (1.327), fueron incluidos 878. Se solicitaron el análisis de laboratorio a 730 (55% del total de pacientes randomizados). De estos, sólo 673 se hicieron el análisis de laboratorio que se solicitó.

### **1.2.8. Análisis inferencial entre pacientes incluidos y excluidos/negaron participar.**

Se ha comparado dos grupos, el grupo de pacientes que han sido incluidos en el estudio (920) y los que no han sido incluidos que está conformado por los pacientes excluidos al ser valorados por el personal, los que se negaron a participar en el estudio (407) y aquellos que no se evaluaron (173) (Tabla 13).

*Tabla 13. Relación de pacientes según se incluyeron o excluyeron.*

<b>Categoría</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Incluidos</b>	920	61,3
<b>Excluidos</b>	407	27,1
<b>No evaluados</b>	173	11,5
<b>Total</b>	1.500	100,0

Se analizaron 920 pacientes incluidos y los 407 que se excluyeron y que se retiraron del estudio. En cuanto a la edad, se observa diferencia significativa ( $p < 0,001$ ), siendo mayores los pacientes excluidos con una diferencia de edad

media de 3,23 años (IC 95% entre 1,67 a 4,79).Referente al sexo, se observa un mayor porcentaje de mujeres excluidas (33,5%) diferían significativamente ( $p = 0,022$ ) respecto a los varones excluidos (27,8%), con una OR de 1,31 y un IC al 95% entre 1,04 – 1,66 (Tabla 14).

*Tabla 14. Relación entre el sexo y si los pacientes fueron incluidos o no.*

Sexo	Excluidos	Incluidos	Total
Mujer	221	437	658
Varón	186	483	669
Total	407	920	1.327

Se observa que el porcentaje de pacientes incluidos en el estudio es mayor en general en el CAP de Torroella ( $p = 0,001$ ), manteniéndose esa diferencia en el análisis intragrupo con cada uno de los otros CAP ( $p = 0,001$ ) (Tabla 15).

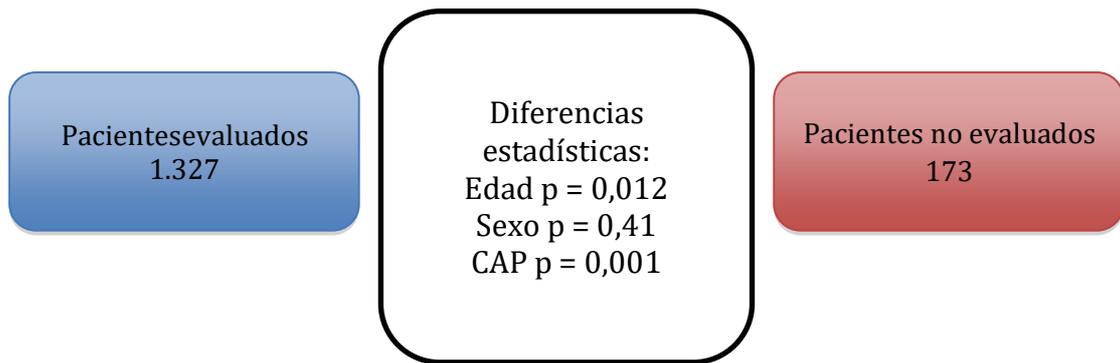
*Tabla 15. Relación de pacientes incluidos o excluidos respecto al centro de salud.*

	La Bisbal	Palafrugell	Palamós	Torroella	Total
No evaluados	121	153	106	27	407
	44,8%	32,7%	27,5%	13,3%	30,7%
Evaluados	149	315	280	176	920
	55,2%	67,3%	72,5%	86,7%	69,3%
Total	270	468	386	203	1.327

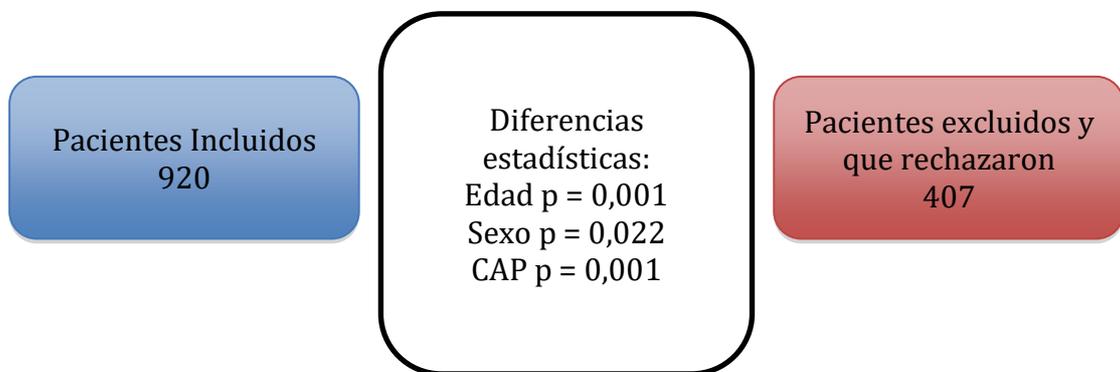
\*Test  $\chi^2$ : 56,9 ( $p = 0,001$ ). Corrección Tau b de Kendall:  $p = 0,001$ .

### **Diagramas de flujo de resumen.**

*Diagrama de Flujo 1. Análisis según se evaluaron o no al inicio.*



*Diagrama de Flujo 2. Análisis comparando paciente incluidos y excluidos y que rechazaron juntos.*



## **2. Segunda Fase: Evaluación de los pacientes incluidos.**

Se seleccionaron inicialmente para ser analizados un total de 673 pacientes, pero se hace otra revisión de los casos de manera que, se incluirán en el análisis, aquellos que reúnen los requisitos:

1. Que tenga orden de laboratorio y análisis hecho
2. Con análisis hecho y que cuente con laboratorio de sangre y orina el mismo día.
3. Que se haya registrado todos los valores necesarios para el cálculo de la excreción de creatinina según el criterio del estudio Danish.

4. Que el sedimento urinario tenga <6 hematíes por campo y <3 + de proteínas.

Inicialmente se retiran 13 pacientes al no cumplir los requisitos 1, 2 ó 3. Posteriormente, se comprueba si el análisis de orina está completo. Se retiran los datos de 12 pacientes por causa de la muestra de sodio en orina espontánea y 20 casos por el sodio en orina de 24 horas incompleto o análisis no realizado. De esta manera quedan 628 casos iniciales. Se hace análisis de valores extremos o considerados anormales y se decide anular los valores extremos (no imputación).

### 2.1. Análisis de valores perdidos.

En la Tabla 16 se observa el número de valores perdidos y el porcentaje que representan del total de caso que se analizan.

*Tabla 16. Análisis de valores perdidos.*

Categoría	N	Media	Perdido		Extremos	
			Nº	%	Inf	Sup
Edad	628	67,8	0	0	0	0
Sexo	628	-	0	0	-	-
Talla	628	163,0	0	0	0	0
Peso	628	78,1	0	0	0	6
Fecha de nacimiento	628	-	0	0	0	0
Fecha de petición	628	-	0	0	0	0
Área de atención primaria	628	-	0	0	-	-
Diabetes	628	-	0	0	-	-
Sodio en sangre	619	142,19	9	1,4	1	1
Sodio en OE	628	102,49	0	0	0	3
Sodio en O24 horas	627	142,3	1	0,2	0	12
Potasio en sangre	616	4,2	12	1,9	6	8
Potasio en OE	628	46,2	0	0	0	16
Potasio en O24 horas	628	673,3	0	0	0	10
Cloro en sangre	625	105,6	3	0,5	0	0
Cloro en O24 horas	627	1.538,3	1	0,2	0	9
Urea en sangre	619	377,4	9	1,4	1	23

Urea en OE	628	1.627,3	0	0	0	4
Urea en O24 horas	628	20.313	0	0	0	14
Creatinina en sangre	619	0,96	9	1,4	0	22
Creatinina en OE	628	1.304,6	0	0	0	15
Creatinina en O24 horas	628	1.452,7	0	0	0	3
Glucosa	618	103,4	10	1,6	0	35
Glucosa en O24 horas	621	199,3	7	1,1	-	-
Volumen de O24 horas	624	1.559,8	4	0,6	0	11
Filtrado glomerular	618	107,4	10	1,6	0	4
Sedimento	625	-	3	0,5	-	-
Núm. de tratamientos (HTA)	570	1,78	58	9,2	-	-

En el análisis de “datos perdidos” se observa que afecta a un máximo de 1,9% de los pacientes incluidos, por lo que se considera un valor aceptable y consistente con una buena recolección de datos. Respecto a la variable “*tratamiento*” hemos encontrado 58 casos en los que no se registro ningún tratamiento, en estos casos, hemos comprobado que son aquellos pacientes considerados hipertensos y que se mantienen sin tratamiento farmacológico y, por tanto, sólo con hábitos saludables y medidas higiénico dietéticas.

## **2.2. Análisis de variables con valores extremos.**

Se han examinado los valores extremos de todas las variables que se consideran inicialmente para el análisis y desarrollo del modelo estadístico (sodio en orina de 24 horas, sodio en orina aislada, peso, altura, creatinina). En total, se han detectado 35 valores, asignándose estos valores como nulos, no se ha realizado imputación.

## **2.3. Análisis general de los pacientes finalmente incluidos.**

Después de haber depurado la calidad de los datos de todas las variables estudiadas, se han considerado para el análisis un total de 628 pacientes. Las

características generales de la población analizada se describen en las Tabla 17 y

Tabla 18.

*Tabla 17. Características generales de la población incluida.*

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Sexo (Mujer/Varón)</b>	294/334	46,8/53,2
<b>Diabetes</b>	141	22,5
<b>Diuréticos</b>	269	42,83
<b>Calcio antagonistas</b>	130	20,70
<b>Beta Bloqueantes</b>	91	14,49
<b>ISRAA</b>	477	75,96
<b>Otros Tratamientos</b>	34	5,41
<b>No tratamiento</b>	58	9,24

*Tabla 18. Edad, peso y talla de la población incluida.*

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
<b>Edad</b>	628	34,2	98	67,8	11,1
<b>Talla</b>	628	139	188	163,0	10,1
<b>Peso</b>	628	43,8	132	78,1	14,6

Los datos de laboratorio que se han analizado se muestran en la Tabla 19.

*Tabla 19. Resultados de análisis de laboratorio de la población incluida.*

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
<b>Sodio en sangre</b>	619	133	151	142,2	2,8
<b>Sodio en OE</b>	628	21	231	102,5	42,4
<b>Sodio en O24 horas</b>	627	32	358,6	142,3	59,9
<b>Potasio en sangre</b>	616	3	5,5	4,2	0,4
<b>Potasio en OE</b>	628	7,8	148,5	46,2	23,5
<b>Potasio en O24 horas</b>	628	12,9	199,7	67,3	24,0
<b>Cloro en sangre</b>	625	22	234	105,6	44,0
<b>Cloro en O24 horas</b>	627	34,3	381,9	153,8	63,1
<b>Urea en sangre</b>	619	10,4	144,8	37,7	12,9
<b>Urea en OE</b>	628	295,1	4.357,6	1.627,3	731,9
<b>Urea en O24 horas</b>	628	1.494,3	49.003,8	20.313,4	7.855,7
<b>Creatinina en sangre</b>	619	0,5	2,9	0,95	0,23
<b>Creatinina en OE</b>	628	15,5	585,2	130,1	82,0
<b>Creatinina en O24 horas</b>	628	89,4	4.542,4	1.452,7	598,5
<b>Glucosa</b>	618	60	217	103,38	24,9
<b>Glucosa en O24 horas</b>	621	0	9.802,8	199,311	1.002,6

<b>Volumen de O24 horas</b>	624	500	4.000	1.559,78	526,9
<b>Filtrado glomerular</b>	618	7,2	253,4	107,424	43,5
<b>Creatinina calculada</b>	628	632	2471	1.375,66	399,9
<b>Número de tratamientos</b>	570	1	5	1,78	0,9

Los pacientes que se consideran válidos para ser analizados (seleccionados) fueron aquellos que colectaron de manera adecuada la orina de 24 horas. Es decir, que reúnen los criterios establecidos en el estudio Danish, además, se añadió el requisito de contar con un sedimento de orina adecuado, es decir, sin hematuria y con proteinuria menor de 3 cruces en sedimento (

Tabla 20).

Tabla 20. Pacientes con sedimento y criterios DANISH adecuado.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>NO</b>	252	40,1
<b>SI</b>	374	59,6
<b>Perdidos</b>	2	0,3
<b>Total</b>	628	100,0

Los pacientes que reunían los criterios Danish de buena recolección son 412. Los pacientes que tenían un sedimento de orina adecuado son 576. Finalmente, los pacientes que cumplen con ambos criterios para la muestra de orina son 374 (el 59,6% de los 628 pacientes incluidos)

#### 2.4. Análisis de la relación entre pacientes seleccionados y no seleccionados.

No existen diferencias significativas entre los pacientes seleccionados y no seleccionados según el CAP del que provienen ( $p = 0,31$ ), el sexo, la presencia de diabetes, ni tratamientos antihipertensivos, salvo para el grupo que llevaba otros fármacos no habituales (Alfabloqueantes, moxonidina) (Tabla 21).

Tabla 21. Relación entre las características generales de la población seleccionada y no seleccionada.

<b>Variable</b>	<b>No seleccionados (n=252)</b>		<b>Seleccionados (n=374)</b>		<b>Sig. (p*)</b>
	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>	
<b>Sexo (Mujer/Varón)</b>	129/123	51,2/48,8	164/210	43,9/56,1	0,07

<b>Diabetes</b>	57	22,6	83	22,2	0,90
<b>Diuréticos</b>	104	41,3	163	43,6	0,57
<b>Calcio antagonistas</b>	51	20,2	78	20,9	0,85
<b>Beta Bloqueantes</b>	35	13,9	55	14,7	0,78
<b>ISRAA</b>	187	74,2	288	77,0	0,42
<b>Otros Tratamientos</b>	20	7,9	14	3,7	0,02
<b>No tratamiento</b>	28	11,1	30	8,0	0,19

- Test de ji cuadrado.

Tampoco se observa diferencias significativas para la edad, peso, IMC, así como para variables que se analizaron en la muestra de sangre. Excepto para la talla, aunque no es clínicamente significativa (Tabla 22).

*Tabla 22. Relación entre la edad, peso y talla de la población seleccionada y no seleccionada.*

Variable	No seleccionados		Seleccionados		Sig. (p*)
	Media	DS	Media	DS	
<b>Edad (años)</b>	68,10	10,69	67,66	11,41	0,63
<b>Talla (cm)</b>	162,02	10,23	163,68	9,95	0,04
<b>Peso (Kg)</b>	76,96	14,05	78,82	15,02	0,12
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,30	4,63	29,37	4,72	0,87
<b>sodio sangre (mEq/L)<sup>§</sup></b>	142,35	2,90	142,08	2,69	0,24
<b>Potasio sangre (mEq/L)</b>	4,21	0,35	4,22	0,36	0,61
<b>Urea sangre (mg/dL)</b>	37,45	12,13	37,93	13,49	0,65
<b>Creatinina sangre (mg/dL)</b>	0,96	0,25	0,96	0,23	0,88
<b>CKD-EPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	73,32	16,94	74,94	17,27	0,25
<b>Número de tratamientos</b>	1,81	0,89	1,76	0,83	0,46

\* Test de t de student. <sup>§</sup> Test t de student corrección de Levene.

## 2.5. Análisis del consumo de sal.

El análisis del consumo de sal se ha valorado, sólo con los pacientes que colectaron adecuadamente la orina (n=374). Las características generales de los pacientes seleccionados son las siguientes (Tabla 23 y Tabla 24):

*Tabla 23. Características generales de la población seleccionada.*

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sexo (Mujer/Varón)	164/210	43,9/56,1
Diabetes	83	22,2
Diuréticos	163	43,6
Calcio antagonistas	78	20,9
Beta Bloqueantes	55	14,7
ISRAA	288	77,0
Otros Tratamientos	14	3,7
No tratamiento	30	8,0

Tabla 24. Edad, talla, peso y número de tratamientos en los pacientes seleccionados.

Variable	N	Mín	Máx	Media	DE	IC95% L.I.	IC95% L.S.
Edad (años)	374	34,2	98	67,70	11,4	66,5	68,8
Talla (cm)	374	140	186	163,00	9,95	162,7	164,7
Peso (Kg)	374	46,5	126	78,82	15,0	77,3	80,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	374	18,0	49,1	29,37	4,7	28,9	29,8
Número de fármacos	374	0	4	1,62	0,94	1,5	1,7

Los resultados de los análisis de laboratorio se muestran en la Tabla 25.

Tabla 25. Resultados de análisis de laboratorio de los pacientes seleccionados.

Variable	Media	DE	Min.	Max	IC95% L.I.	IC95% L.S.
Sodio en sangre	142,08	2,69	133,0	149,0	141,80	142,35
Sodio en OE	103,83	43,27	21,0	231,0	99,43	108,23
Sodio en O24 horas	143,75	57,62	38,4	333,9	137,89	149,61
Potasio en sangre	4,22	0,36	3,0	5,3	4,19	4,26
Potasio en OE	46,39	23,54	8,5	148,5	44,00	48,79
Potasio en O24 horas	67,54	22,23	23,8	199,7	65,28	69,80
Cloro en sangre	106,82	44,92	22,0	226,0	102,24	111,40
Cloro en O24 horas	155,41	60,65	34,3	355,3	149,24	161,58
Urea en sangre	37,93	13,49	10,4	144,8	36,55	39,31
Urea en OE	1635,09	686,75	295,1	3759,2	1565,26	1704,91
Urea en O24 horas	20518,2	6837,9	4480,0	42653,1	19823,0	21213,5
Creatinina en sangre	0,96	0,23	0,5	2,1	0,93	0,98
Creatinina OE	131,37	83,47	15,5	585,2	122,88	139,85
Creatinina en O24 horas	1426,61	482,69	537,7	2830,0	1377,53	1475,69
Glucosa	104,00	25,88	60,0	217,0	101,34	106,65
Volumen de O24 horas	1576,74	541,60	550,0	4000,0	1521,67	1631,81
CKD-EPI	74,94	17,27	20,1	109,5	73,17	76,71

## 2.6. Análisis bi-variado sobre el consumo de sal.

### 2.6.1. Consumo de sal y variables categóricas.

Se observa que existe diferencia estadísticamente significativa para el consumo de sal según el sexo ( $p < 0,001$ ) y el tener tratamiento con otros antihipertensivos diferentes a los más habituales, es decir, no estaban en tratamiento con BB, CA, ISRAA o diuréticos ( $n=14$ ) (Tabla 26).

Tabla 26. Relación entre el consumo de sal y variables categóricas.

Variable	Media	DE	Sig (p*)
Sexo (Mujer/Varón)	119,0 / 163,0	45,4 / 58,8	0,001
Diabetes (Si/No)	142,6 / 147,7	56,8 / 60,6	0,47
Diuréticos (Si/No)	145,0 / 142,3	57,7 / 57,6	0,66
Calcio antagonistas (Si/No)	142,8 / 147,4	56,0 / 63,6	0,53
Beta Bloqueantes (Si/No)	144,4 / 139,8	55,9 / 67,2	0,63
ISRAA (Si/No)	139,3 / 145,1	62,6 / 56,1	0,42
Otros Tratamientos (Si/No)	144,8 / 117,4	58,1 / 35,1	0,01 <sup>s</sup>
No tratamiento (Si/No)	143,8 / 143,5	57,0 / 65,5	0,99

\* Test de t de student. <sup>s</sup> Test t de student corrección de Levene.

### 2.6.2. Consumo de sal y variables cuantitativas.

Se observa correlación positiva y estadísticamente significativa entre el consumo de sal y la talla, el peso, el IMC, la presencia de sodio en orina espontánea y el volumen de orina de 24 horas, el CKD-EPI (pero no con la creatinina sérica). En cambio, el consumo de sal tiene una correlación inversa con la edad (Tabla 27).

Tabla 27. Relación entre el consumo de sal y variables cuantitativas.

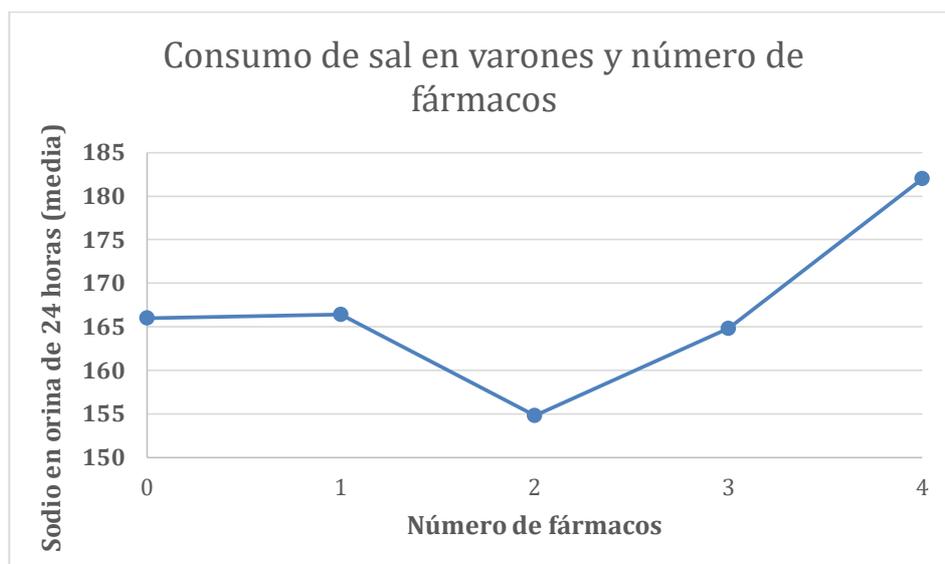
Variable	r Pearson	Sig. (p*)
Edad (años)	-0,33	0,001
Talla (cm)	0,34	0,001
Peso (Kg)	0,40	0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,21	0,001
Sodio en sangre (mEq/L)	-0,60	0,25

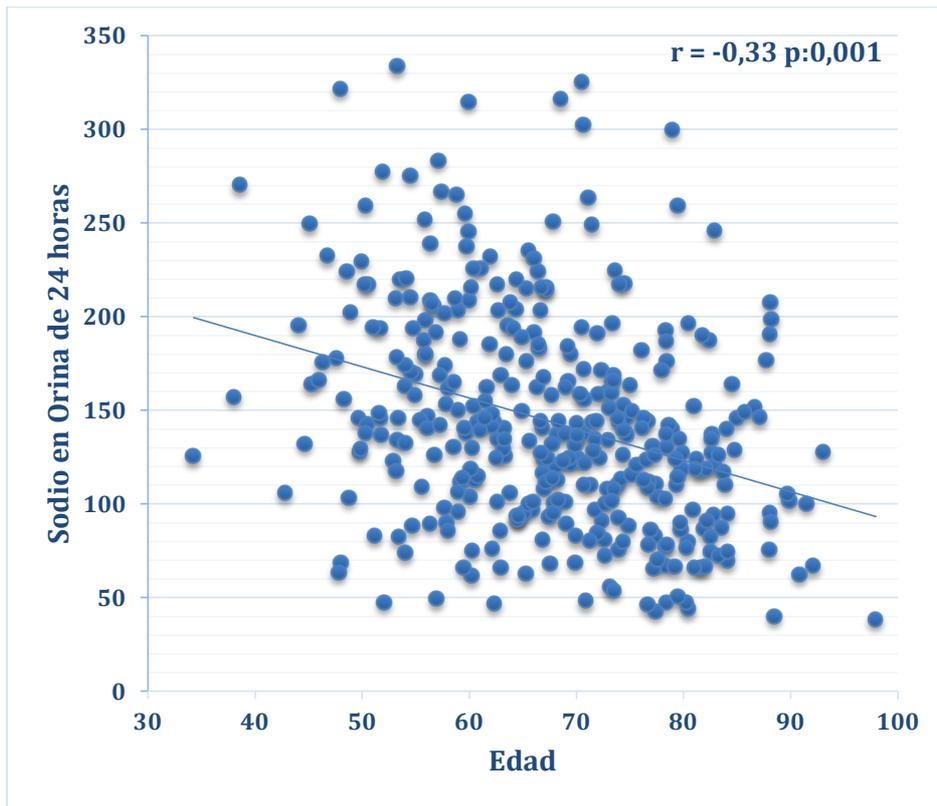
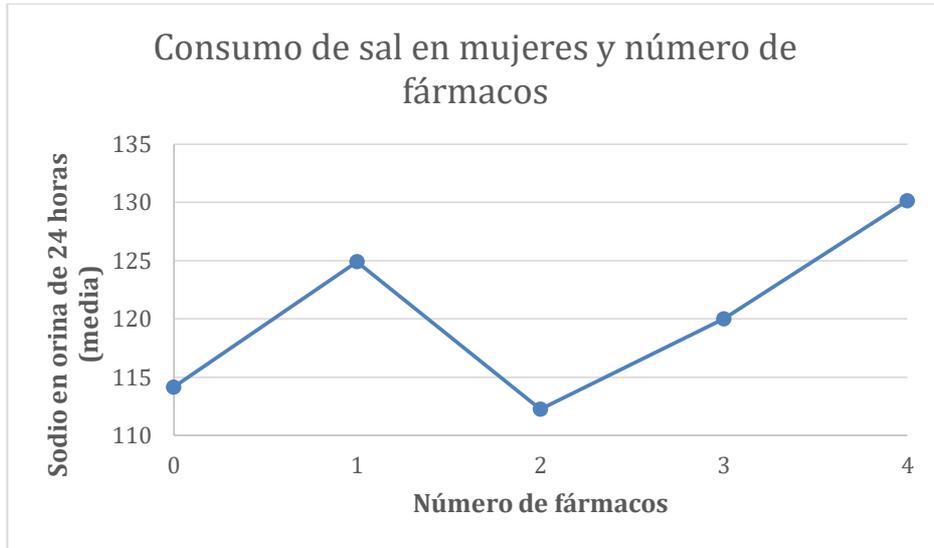
Sodio en orina espontánea (mg/dL)	0,47	0,001
Potasio en sangre (mg/dL)	0,05	0,37
Creatinina en sangre (mg/dL)	-0,004	0,94
Creatinina en orina espontánea (mg/dL)	0,06	0,22
Volumen de orina (mL/día)	0,32	0,001
CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	0,27	0,001
Número de tratamientos		0,22 <sup>\$</sup>

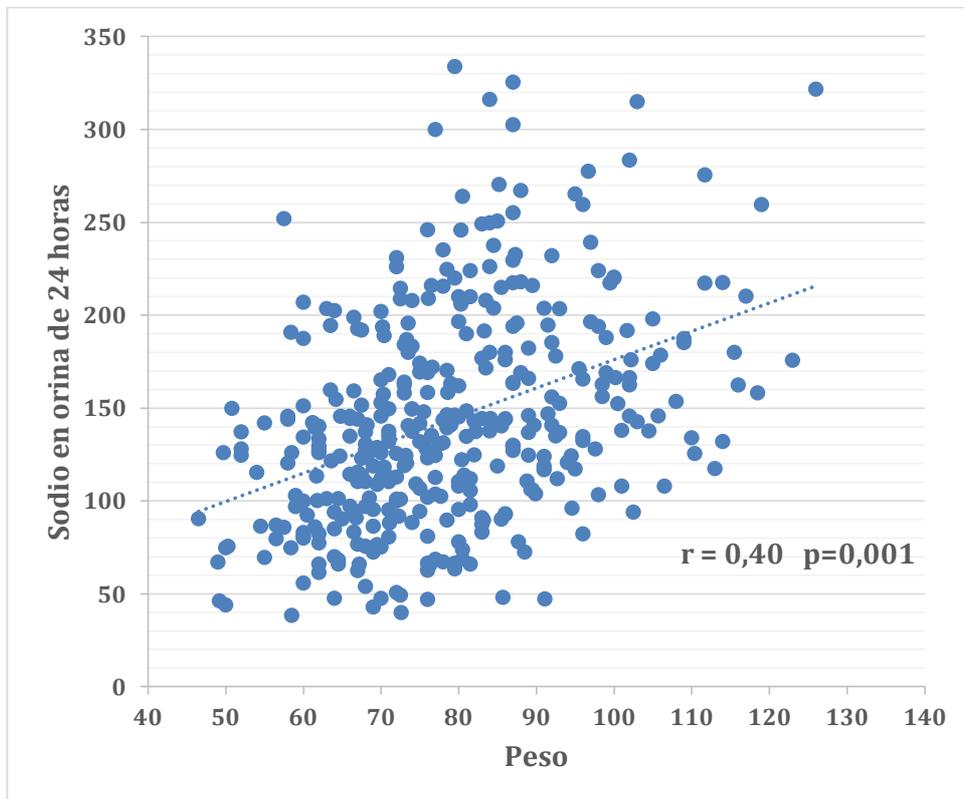
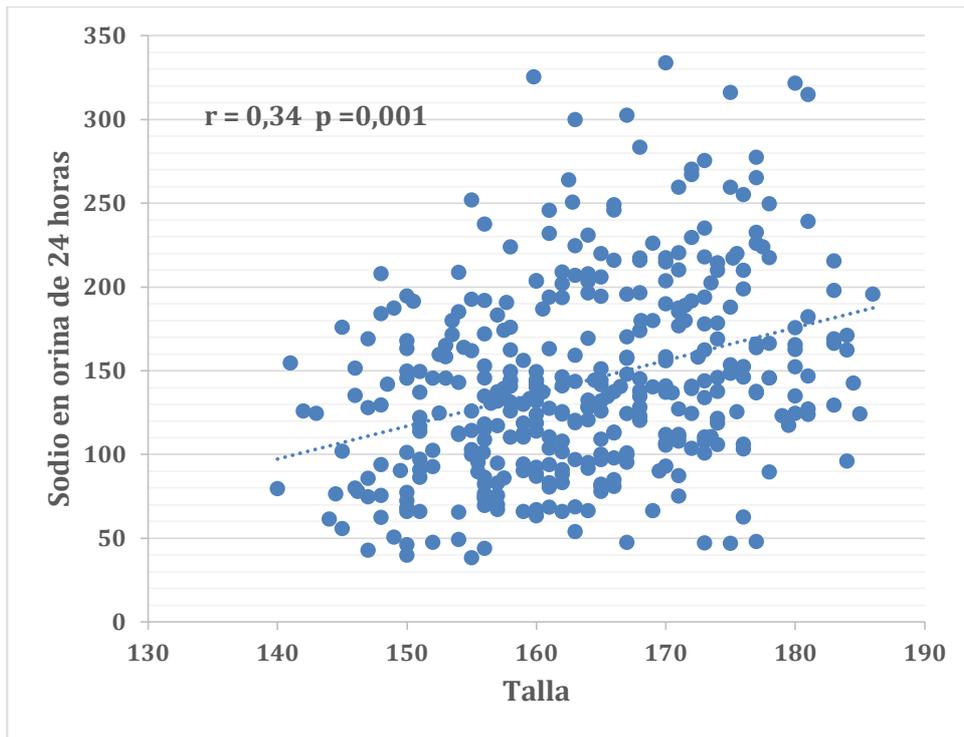
\* Test r Pearson. \$ Test de Anova.

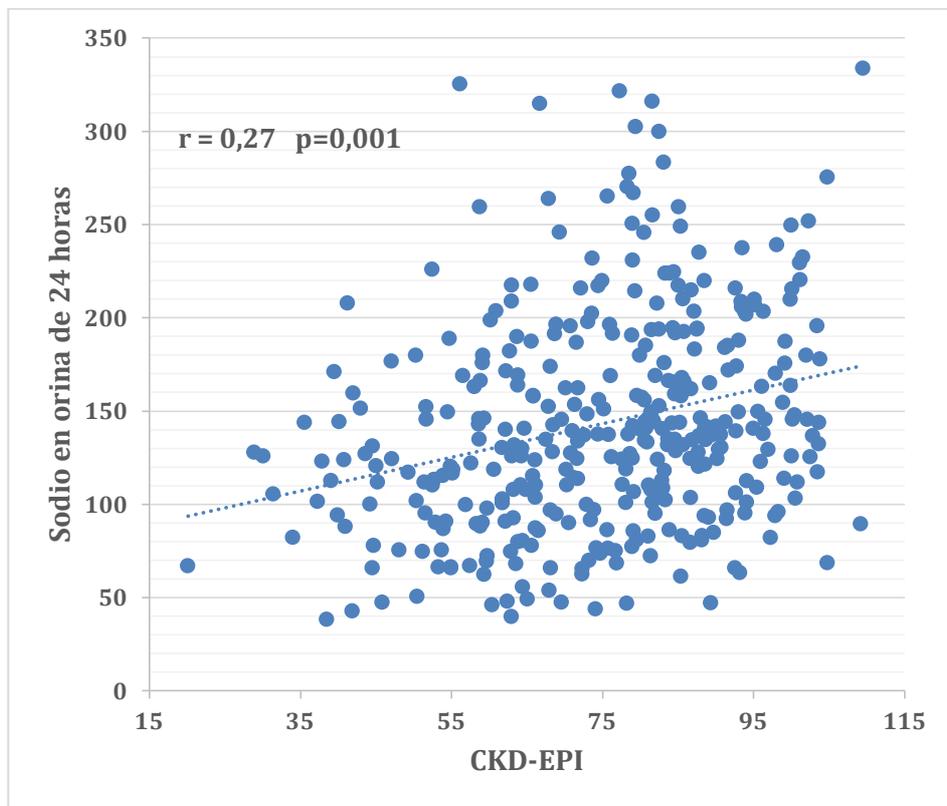
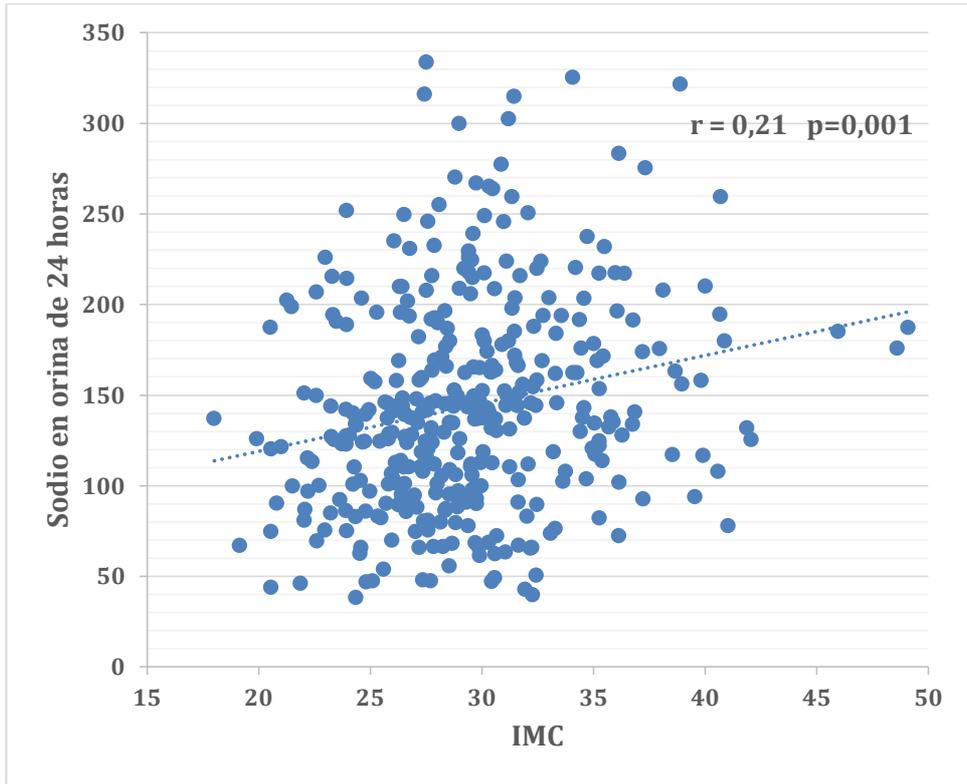
Cuando intentamos relacionar el consumo de sal con el número de tratamientos que reciben los pacientes, no se observa significación estadística. Sin embargo, existe una marcada tendencia en incremento del consumo de sal con el número de fármacos antihipertensivos. A partir del segundo fármaco de tratamiento, se observa una marcada diferencia en el consumo de sal, de manera similar en hombres y mujeres, aunque la media de consumo en las mujeres sea algo menor (Gráficos ).

Gráficos 8. Relación del consumo de sal según el sexo, edad, talla, peso, CKD-EPI, IMC.









## 2.7. Análisis del consumo (elevado) de sodio mayor de 150.

### 2.7.1. Consumo de sal elevado y variables categóricas.

Se observa relación con un consumo de sodio superior a 150 mEq/día con el sexo masculino. No hemos encontrado relación con el antecedente de diabetes, ni con el tratamiento antihipertensivo (Tabla 28).

Tabla 28. Relación entre el consumo de sal >150 mEq/día y variables categóricas.

Variable	Frecuencia	%	Sig. (p*)	OR (IC 95%)
Sexo (Mujer/Varón)	39/102	23,8/48,6	0,001	3,03 (1,9 a 4,7)
Diabetes (Si/No)	31/110	37,3/37,8	0,94	0,98 (0,6 a 1,6)
Diuréticos (Si/No)	58/83	35,6/39,3	0,45	0,85 (0,6 a 1,3)
Calcio antagonistas (Si/No)	29/112	37,2/37,8	0,91	0,97 (0,6 a 1,6)
Beta Bloqueantes (Si/No)	20/121	36,4/37,9	0,83	0,94 (0,5 a 1,7)
ISRAA (Si/No)	110/31	38,2/36	0,72	1,10 (0,7 a 1,8)
Otros Tratamientos (Si/No)	2/139	14,3/38,6	0,09 <sup>\$</sup>	0,27 (0,1 a 1,2)
No tratamiento (Si/No)	13/128	43,3/37,2	0,51	1,29 (0,61 a 2,7)

\* Test de X<sup>2</sup>. <sup>\$</sup> Test exacto de Fisher.

### 2.7.2. Consumo de sal elevado y variables cuantitativas.

En nuestra población, un consumo superior 150 mEq/día se relaciona con una menor edad, un mayor peso, talla, o IMC y un mayor filtrado glomerular. Además, el sodio en suero más bajo se asocia a un consumo elevado de sodio pero de manera no significativa. Sin embargo, el sodio en orina espontánea y volumen de orina que son significativamente mayores en los pacientes con consumo elevado de sodio (

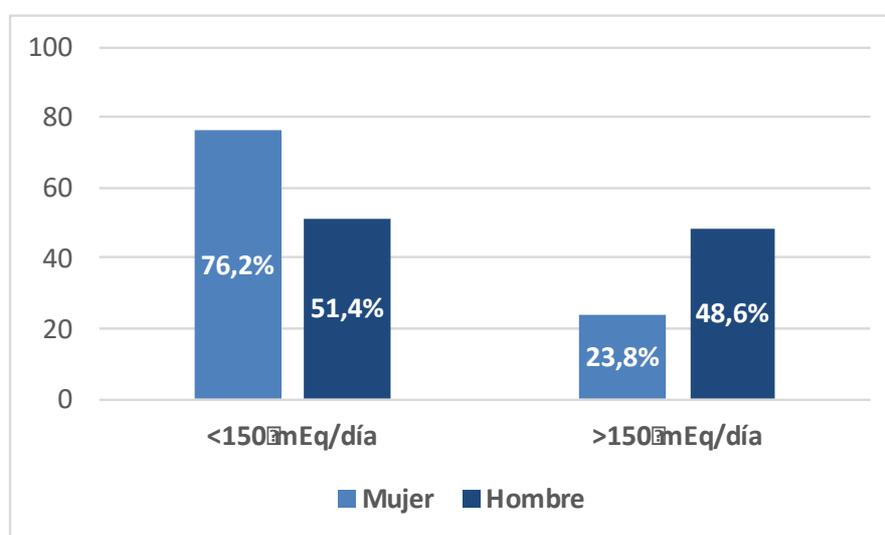
Tabla 29) y (Gráficos 9).

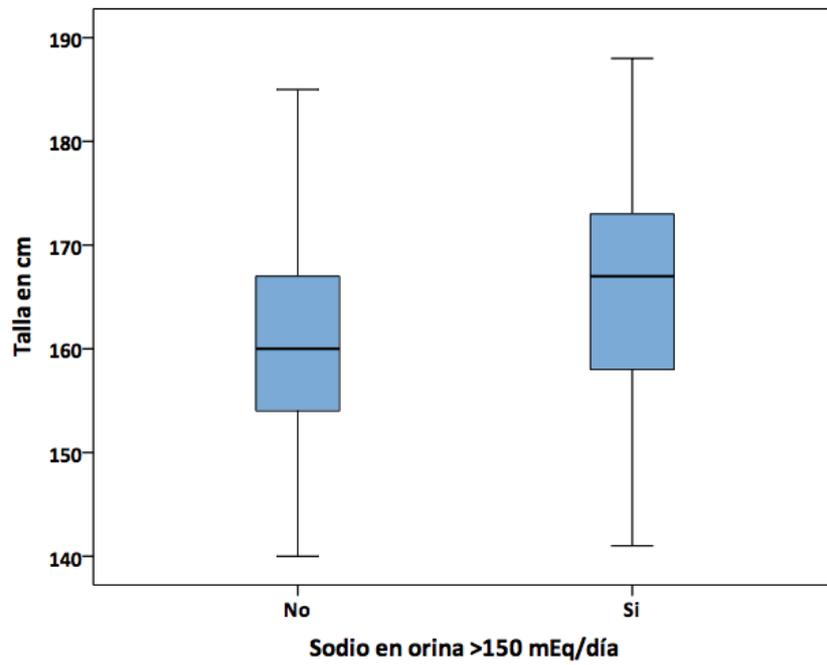
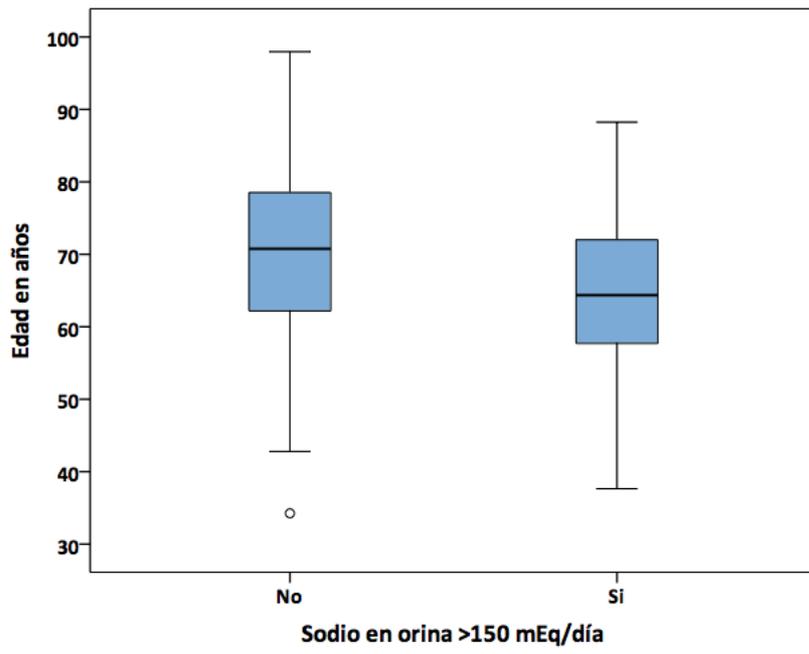
Tabla 29. Relación entre el consumo de sal >150 mEq/día y variables cuantitativas.

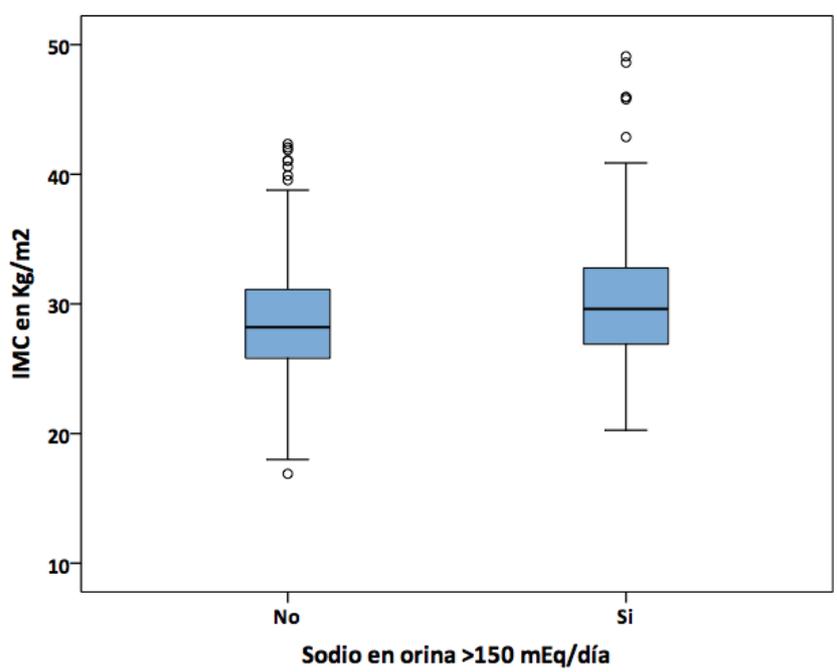
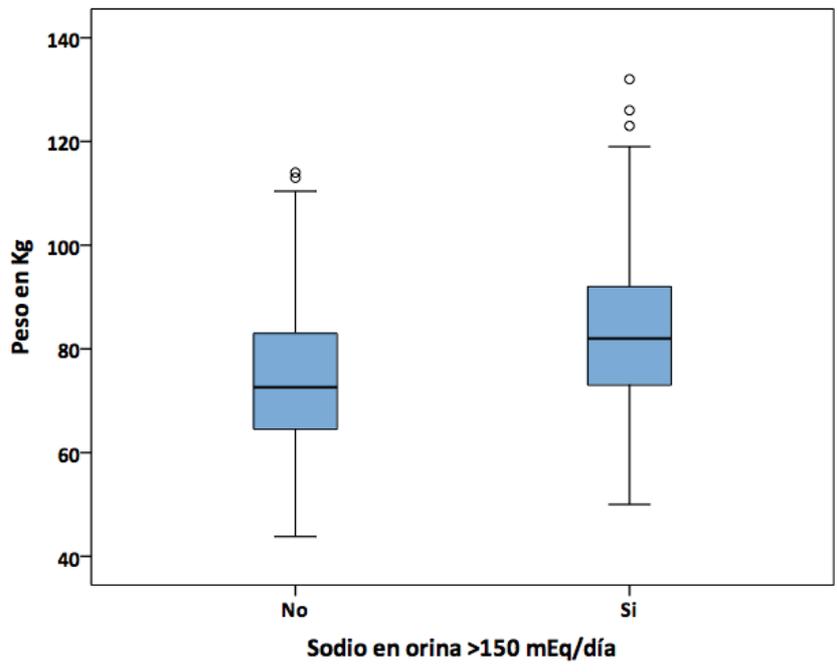
Variable	sodio<150 mEq/día		sodio>150 mEq/día		Sig. (p*)
	Media	DS	Media	DS	
Edad (años)	70,2	11,0	63,5	10,8	0,001
Talla (cm)	161,7	9,4	166,9	9,9	0,001
Peso (Kg)	74,5	13,5	85,9	14,8	0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,5	4,3	30,9	5,0	0,001
sodio en sangre (mEq/L)	142,3	2,7	141,7	2,5	0,03
sodio en OE	89,6	38,1	127,3	41,2	0,001
Potasio en sangre (mg/dL)	4,2	0,4	4,2	0,3	0,41
Creatinina en sangre (mg/dL)	0,96	0,25	0,96	0,18	0,95 <sup>\$</sup>
Creatinina en OE (mg/dL)	128,8	83,2	135,6	84,1	0,44
Volumen de orina (mL/día)	1.464,6	498,1	1.762,1	561,1	0,001
CKD-EPI (ml/min(1,73 m <sup>2</sup> ))	72,4	18,0	79,2	15,1	0,001 <sup>\$</sup>
Número de tratamientos	1,64	0,9	1,57	1,0	0,49

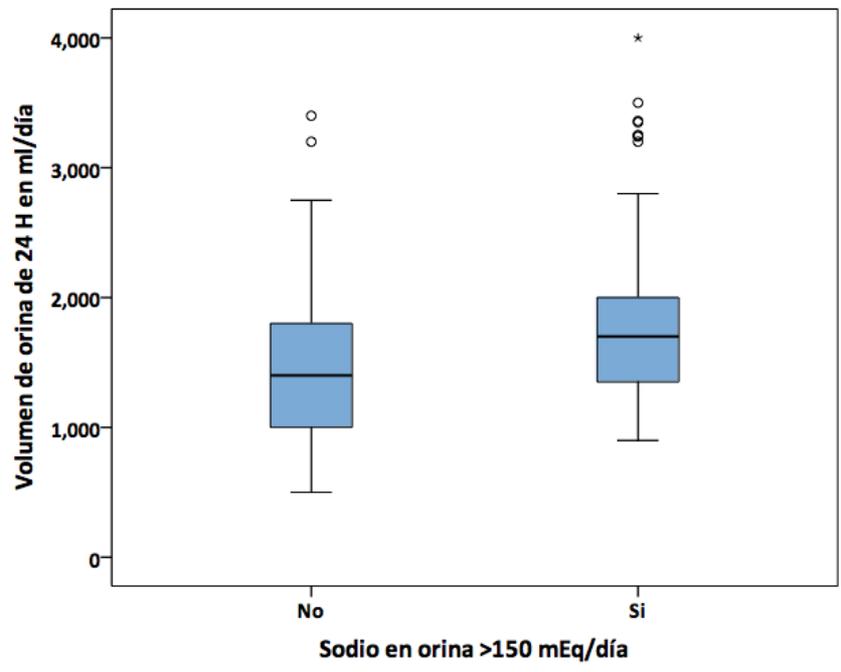
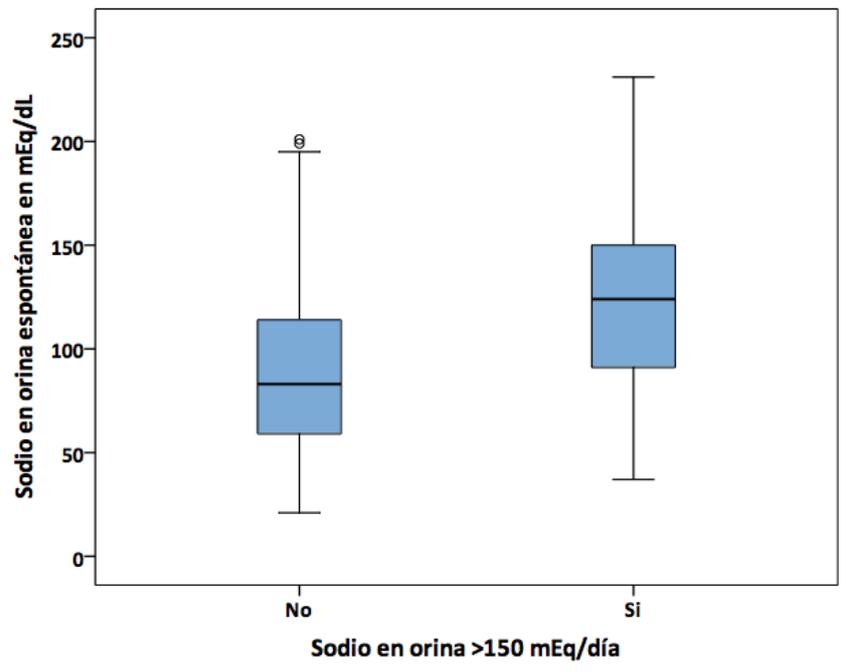
\* Test t de student. <sup>\$</sup> Test t de student corrección de Levene.

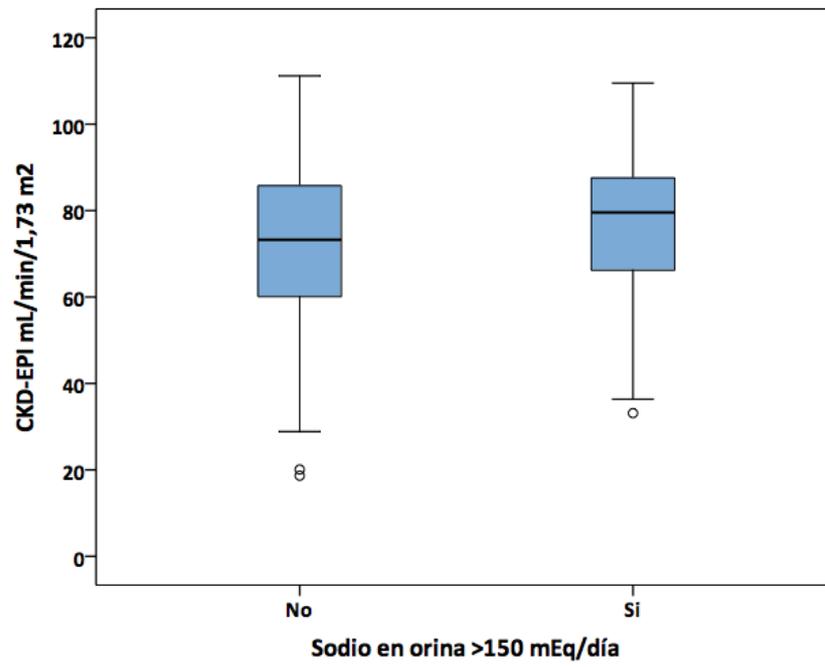
Gráficos 9. Relación entre las diferentes variables y el consumo de sodio >150 mEq/día.











## 2.8. Análisis de regresión para el consumo de sal.

Se ha desarrollado análisis mediante regresión lineal, para estimar una ingesta de la excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día, siendo los factores que se relacionan con una mayor excreción el tener menor edad, más peso y el sexo masculino (Tabla 30, Tabla 31 y Tabla 32). Las variables que se han eliminado del modelo multifactorial son la talla, el uso de diuréticos, diabetes, la eGFR estimada por el método CKD-EPI, la interacción entre el sexo y peso.

Tabla 30. Sumario del modelo de regresión de consumo de sal.

R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustada	ES
0,50	0,25	0,25	49,97

Tabla 31. Tabla ANOVA para el modelo de regresión de consumo de sal.

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrada	F	Sig.
<b>Regresión</b>	314.314,999	3	104.771,666	41,943	0,001
<b>Residual</b>	924.246,031	370	2.497,962		
<b>Total</b>	1.238.561,031	373			

Tabla 32. Coeficientes de regresión lineal para excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día para el modelo de regresión de consumo de sal.

Variabes	B	ES	Beta	t	Sig. (p)	LI. IC95%	LS. IC95%
<b>Constante</b>	102,2	27,0		3,79	0,001	49,1	155,3
<b>Edad (años)</b>	-1,04	0,25	-0,21	-4,18	0,001	-1,5	-0,6
<b>Peso (Kg)</b>	0,8	0,2	0,21	3,93	0,001	0,4	1,2
<b>Sexo (Masculino)</b>	31,4	5,6	0,27	5,55	0,001	20,3	42,5

Análisis mediante regresión logística para estimar una excreción de sodio >100 mEq/día mediante los principales factores relacionados edad, peso y sexo (Tabla 33 y Tabla 34).

Tabla 33. Ajuste del modelo de regresión para excreción de sodio en orina de 24 horas >100 mEq/día.

Variables	Criterio de ajuste del modelo		Test de Likelihood Ratio	
	-2 Log Likelihood	Chi-Square	df	Sig. (p)
Intercepción	410,4			
Final	340,0	70,5	3	0,001

Tabla 34. Modelo de regresión logística para excreción de sodio en orina de 24 horas >100 mEq/día.

Variables	B	ES	Sig. (p)	Exp. (B)	LI. IC95%	LS. IC95%
Intercepción	-1,25	1,5	0,42			
Edad (años)	0,03	0,01	0,02	1,03	1,01	1,06
Peso (Kg)	-0,04	0,01	0,002	0,96	0,94	0,99
Sexo (Masculino)	1,32	0,29	0,001	3,74	2,10	6,67

Análisis mediante regresión logística para estimar una excreción de sodio >150 mEq/día mediante los principales factores relacionados edad, peso y sexo (Tabla 35 y Tabla 36).

Tabla 35. Ajuste del modelo de regresión para excreción de sodio en orina de 24 horas >150 mEq/día.

Variables	Criterio de ajuste del modelo		Test de Likelihood Ratio	
	-2 Log Likelihood	Chi-Square	df	Sig. (p)
Intercepción	495,61			
Final	427,23	68,38	3	0,001

Tabla 36. Modelo de regresión logística para excreción de sodio en orina de 24 horas >150 mEq/día.

Variables	B	ES	Sig. (p)	Exp. (B)	LI. IC95%	LS. IC95%
Intercepción	1,0	1,3	0,42			
Edad (años)	0,04	0,01	0,002	1,04	1,01	1,06
Peso (Kg)	-0,04	0,01	0,001	0,96	0,94	0,98
Sexo (Masculino)	0,67	0,25	0,008	1,96	1,19	3,22

### **3. Tercera fase: Análisis de regresión del modelo predictivo.**

#### **3.1. Randomización de la muestra.**

Para el análisis del modelo predictivo se ha dividido la muestra de forma randomizada mediante SPSS macro RNDSEQ V2011, 09,09 (c) JM, Doménech. COMPLETE RANDOMIZATION. Con una semilla de randomización = 10022015, (Tabla 37).

*Tabla 37. División de la muestra para modelo predictivo y validación interna.*

<b>Muestra</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Modelo predictivo</b>	194	51,9
<b>Validación interna</b>	180	48,1
<b>Total</b>	374	100

#### **3.2. Comparación de ambos grupos.**

Se ha valorado la comparación de los grupos luego de la randomización, y no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 38 y

Tabla 39).

*Tabla 38. Diferencia entre las características generales entre los modelos 01.*

Variable	Modelo predictivo		Validación interna		Sig. (p*)
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Sexo (Mujer/Varón)	87/107	44,8/55,2	77/103	42,8/57,2	0,69
Diabetes	43	22,2	40	22,2	0,98
Diuréticos	86	44,3	77	42,8	0,76
Sodio>100 mEq/día	153	78,9	132	73,3	0,21
Sodio>150 mEq/día	71	36,6	70	38,9	0,65

\*test de ji cuadrado.

Tabla 39. Diferencia entre las características generales entre los modelos.

Variable	Modelo predictivo		Validación		Sig (p <sup>§</sup> )
	Media	DS	Media	DS	
Edad (años)	68,28	11,1	66,99	11,7	0,28
Talla (cm)	163,44	9,5	163,94	10,5	0,63
Peso (Kg)	78,69	15,5	78,95	14,5	0,87
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,37	4,8	29,36	4,6	0,98
Número de tratamientos	1,79	0,9	1,73	0,8	0,53
Cr en sangre (mg/dL)	0,95	0,2	0,96	0,2	0,73
Cr en OE (mg/dL)	125,65	80,0	137,53	86,8	0,17
CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	74,44	16,9	75,48	17,7	0,57
Sodio en OE (mEq/dL)	105,99	44,0	101,50	42,5	0,31
Sodio en orina de 24 horas (mEq/día)	145,37	58,6	141,99	56,6	0,57
Vol de orina 24 horas (ml)	1.619,97	549,7	1.530,14	530,34	0,11

<sup>§</sup> Test de t de student.

### 3.3. Modelo predictivo.

Para el desarrollo del modelo predictivo, se han utilizado las extensiones para SPSS del laboratorio de estadística aplicada de la UAB ([www.metodo.uab.cat](http://www.metodo.uab.cat)) UAB\_AllSetsReg (all posible subsets regression in linear, logistic and cox regression) versión 0.0.7, además de R y Python. El modelo predictivo se elige de entre todos los modelos posibles, bajo los criterios de Akaike, parsimonia y de ser un modelo jerárquico.

El modelo se ha estimado con las siguientes variables:

- sodio en orina de 24 horas
- Edad
- Sexo
- Talla
- Peso

- sodio en orina espontánea
- Creatinina en orina espontánea

Además se comprobaron modelos con los predictores separados:

- IMC
- Uso de diuréticos
- CKD-EPI
- Creatinina
- Se comprobaron las interacciones sodio en orina espontanea \* (talla, edad, peso, creatinina en sangre, diurético), edad\*(peso, talla, edad), talla\*peso.

Posteriormente se utilizaron las mismas variables para el cálculo de una excreción mayor de 100 mEq/día y 150 mEq/día, mediante regresión logística. Previamente al análisis mediante la técnica de regresión se normalizaron las variables, siendo las transformaciones que se utilizaron para cada variable las siguientes:

- La variable edad tiene distribución normal.
- Logaritmo decimal del peso, creatinina en orina espontanea.
- Inverso del IMC, creatinina.
- Raíz cúbica del sodio en orina de 24 horas.
- Raíz cuadrada del sodio en orina espontanea.
- CKD-EPI elevado a  $3/2$ .

Antes de la estimación se han eliminado los valores extremos en orina de 24 horas, considerándose normales los valores que se encuentren entre 50 y 300 mEq/día, siendo retirados del análisis 11 sujetos. Luego de una primera

evaluación de todos los modelos posibles, se evidencia que la colinealidad entre sodio en orina espontanea y la interacción sodio en orina espontanea y creatinina en orina espontánea (sodio/Cr) es muy alta, desestabilizando el modelo, por lo que se decide retirar de la valoración de todos los modelos el cociente sodio/Cr en orina espontanea.

### 3.4. Modelos valorados.

#### 3.4.1. Modelo máximo.

Se ha valorado el modelo máximo, que incluía las variables: sodio y creatinina en orina espontánea, peso, talla, creatinina en sangre, edad, sexo, diabetes y uso de diuréticos. Con las posibles interacciones: sodio en orina espontanea \* (talla, edad, peso, creatinina en sangre, diurético), edad\*(peso, talla, edad), talla\*peso. Se valoraron un total de 12744 modelos posibles, siendo los modelos con mejor criterio Cp de Mallow (Tabla 40).

Tabla 40. Modelos según criterio Cp de Mallow para el modelo máximo.

Variablen	Cp de Mallow	R <sup>2</sup> Aj	R <sup>2</sup>
Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo	1,14	0,355	0,373
Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo, (Edad)**2	1,14	0,355	0,373
Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Talla, Edad, Sexo, Talla*Edad	1,32	0,362	0,387
Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Talla, Edad, Sexo, (Edad)**2, Talla*Edad	1,32	0,362	0,387

#### 3.4.2. Modelo con variables seleccionadas.

Se ha valorado el modelo que incluía las variables: sodio en orina espontanea, Creatinina en orina espontanea, Creatinina en sangre, Sexo, Edad, Peso, Talla

y uso de diuréticos (justificación teórica). Además de las interacciones: edad\*peso, sodio en orina espontanea\* talla. Se valoraron un total de 399 modelos posibles, siendo los modelos con mejor criterio Cp de Mallow (Tabla 41).

*Tabla 41. Modelos según criterio Cp de Mallow con variables seleccionadas.*

<b>Variab</b> les	<b>Cp</b>	<b>R<sup>2</sup>Aj</b>	<b>AIC</b>	<b>BIC</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo</b>	4,46	0,355	-254	-235	0,373
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo, Diuréticos</b>	4,73	0,358	-254	-231	0,379
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo, Edad*Peso</b>	5,43	0,355	-253	-231	0,377
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Talla, Edad, Sexo</b>	5,91	0,353	-253	-230	0,375

Además se han valorado los modelos en relación al estimado del filtrado glomerular renal con la ecuación CKD-EPI. Se valoraron un total de 128 modelos posibles, siendo los modelos con mejor criterio Cp de Mallow (Tabla 42).

*Tabla 42. Modelos según criterio Cp de Mallow con FG estimado (CKD-EPI).*

<b>Variab</b> les	<b>Cp</b>	<b>R<sup>2</sup>Aj</b>	<b>AIC</b>	<b>BIC</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo</b>	5,53	0,355	-254	-235	0,373
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo, Diuréticos</b>	5,80	0,358	-254	-231	0,379
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Talla, Edad, Sexo</b>	6,98	0,353	-253	-230	0,375
<b>Sodio en OE, Creatinina en OE, Peso, Edad, Sexo, CKD-EPI</b>	7,22	0,352	-252	-230	0,374

### 3.4.3. Modelo elegido.

El modelo elegido que cumple con el criterio de ser el menor valor Cp de Mallow, consta de las variables:

- Sodio en orina espontanea
- Creatinina en orina espontanea
- Sexo
- Edad
- Peso

### 3.5. Análisis de regresión lineal del modelo sin corrección.

*Se ha desarrollado análisis mediante regresión lineal, para estimar una ingesta de la excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día, en relación a los factores seleccionados (Tabla 43,*

*Tabla 44, Tabla 45 y Tabla 46).*

*Tabla 43. Descripción general de variables incluidas del modelo elegido.*

Variables	Media	DE	N
sodio en Orina de 24 horas	5,17	0,61	183
Edad	68,10	10,95	183
Sexo	1,55	0,50	183
Peso	1,89	0,08	183
Sodio en orina espontanea	10,16	2,08	183
Creatinina en orina espontanea	2,01	0,27	183

*Tabla 44. Sumario del modelo elegido.*

R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustada	ES
0,62	0,38	0,36	0,49

*Tabla 45. Tabla ANOVA del modelo elegido.*

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrada	F	Sig.
Regresión	25,47	5	5,09	21,65	0,001
Residual	41,65	177	0,24		

<b>Total</b>	67,12	182
--------------	-------	-----

Tabla 46. Coeficientes de regresión lineal del modelo elegido para excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día.

<b>Variables</b>	<b>B</b>	<b>ES</b>	<b>Beta</b>	<b>t</b>	<b>Sig. (p)</b>	<b>LI. IC95%</b>	<b>LS. IC95%</b>
<b>Constante</b>	2,84	1,08		2,65	0,009	0,72	4,97
<b>Edad (años)</b>	-0,02	0,01	-0,28	-4,17	0,001	-0,02	-0,01
<b>Sexo (Masculino)</b>	0,02	0,08	0,13	1,99	0,048	0,001	0,32
<b>Peso (Kg)</b>	1,55	0,54	0,21	2,88	0,004	0,49	2,61
<b>Sodio OE (mEq/L)</b>	0,12	0,02	0,40	6,26	0,001	0,08	0,15
<b>Cr OE (mg/dL)</b>	-0,48	0,15	-0,21	-3,21	0,002	-0,78	-0,19

### 3.6. Análisis de diagnósticos del modelo.

#### 3.6.1. Análisis de valores alejados de Y (sodio en orina de 24 horas).

Para valorar los valores alejados de Y (sodio en orina e 24 horas) se utilizaron los residuales externamente estudentizados (SDRESID), el valor debe estar entre -2 a +2, si >2 sospechar y si fuera >3 es muy probable. Se obtienen valores con valores extremos de sodio tanto por defecto como por exceso que influyen en el valor de Y (Tabla 47).

Tabla 47. Valores alejados e influyentes, residuales externamente estudentizados.

<b>Criterio</b>	<b>Identificador</b>	<b>Estadístico</b>
Residuales externamente	288	-2,689
	472	2,377
estudentizados	306	-2,323
	32	2,166
	480	2,097
	185	-2,058

Una vez revisados los valores se han retirado los sujetos con identificador 288 y 32. Las características fueron de valores volumen de orina de 650 cc y glucosuria importante en orina.

### 3.6.2. Análisis de valores alejados X (variables explicativas).

Para valorar los valores alejados X se trata con el valor LEVER (leverage) (Tabla 48). El valor LEVER se calcula en función de la ecuación:

$$2(p+1)/n = 2(5+1)/181 = 0,066$$

Donde p es el número de variables y n el número de sujetos de la muestra.

Tabla 48. Valores alejados e influyentes, valor leverage.

Criterio	Identificador	Estadístico
Valor leverage	364	0,087
	442	0,083
	185	0,068

Una vez revisados los valores se han retirado los sujetos con identificador 364 y 442. Ambos pacientes tuvieron valores extremos (edad 37) y sodio en orina espontanea muy bajo 30.

### 3.6.3. Valores influyentes sobre los parámetros.

#### 1.1.1.1. Distancia de COOK.

Se considera influyentes valores ( $C_i > 1$ ). El valor ideal  $C_i=0$ . Al valorar la distancia de COOK se obtienen valores de 0,000 a 0,064, no existiendo casos discordantes.

#### 1.1.1.2. Razón de COVARIANZA.

El sujeto i es influyente cuando la razón de covarianza esta fuera del intervalo.

$CR < 1-3(p+1)/n$ : la presencia empeora la precisión del conjunto de parámetros  $\rightarrow 0,899$

$CR > 1+3(p+1)n$ : la presencia mejora notablemente la precisión  $\rightarrow 1,101$ .

#### **1.1.1.3. DFFIT.**

DFFITs estiman la influencia sobre los coeficientes y los errores estándar.

Se considera influyente si:

$$|DFFIT| > \text{SQRT} ((4(p+1))/n) \rightarrow \text{SQRT} (24/179) \implies 0,366.$$

#### **1.1.1.4. DFBETAS.**

\*DFBETAS El sujeto  $i$  es influyente sobre la estimación del coeficiente de regresión  $b$  si  $|DFBETA_{ij}| > (2/\text{raíz } n)$ .

\*En nuestro caso sería  $DFBETA (2/\text{raíz } n) \rightarrow 0,1495$  (la  $n$  es 179)

Una vez revisados los valores se han retirado los sujetos con identificador 67, 185, 269, 273, 297, 306, 341, 413, 472, 480, 485, 497 y 567, todos estos sujetos que afectan la estimación de parámetros de la ecuación, y que presentan valores fuera de los rangos preestablecidos.

### **3.6.4. Comprobación del supuesto de normalidad.**

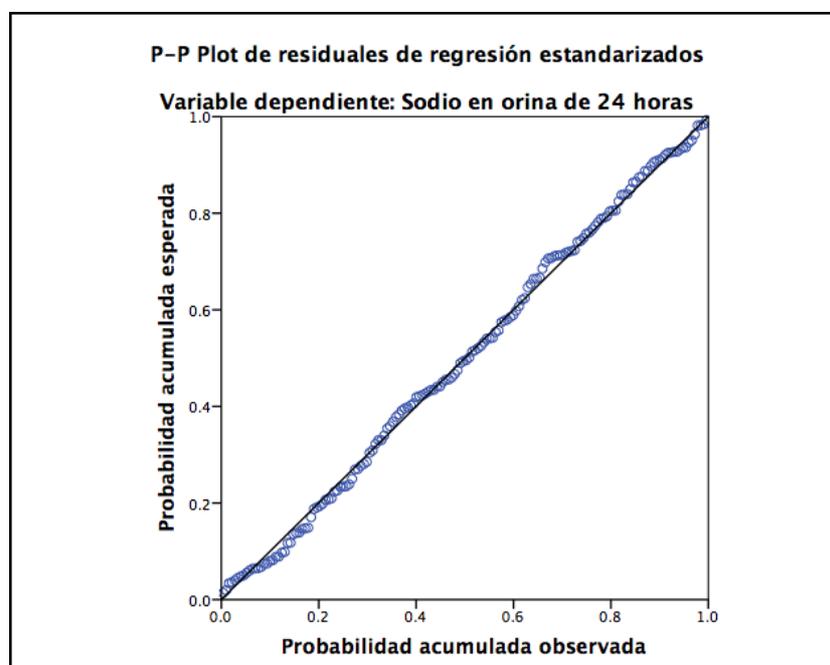
Se comprueba la normalidad de la distribución de residuales mediante los test de Kolmogorov y Shapiro Wilk (Tabla 49).

Tabla 49. Test de normalidad para la distribución de residuales.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro – Wilk		
	Estadístico	df	Sig (p).	Estadístico	df	Sig (p).
<b>Residual estandarizado</b>	0,041	166	0,200	0,991	166	0,335

Y mediante el gráfico normal P-P plot de los residuales estandarizados, en los que no se observa que los casos se alejen de la normalidad (Gráfico 10).

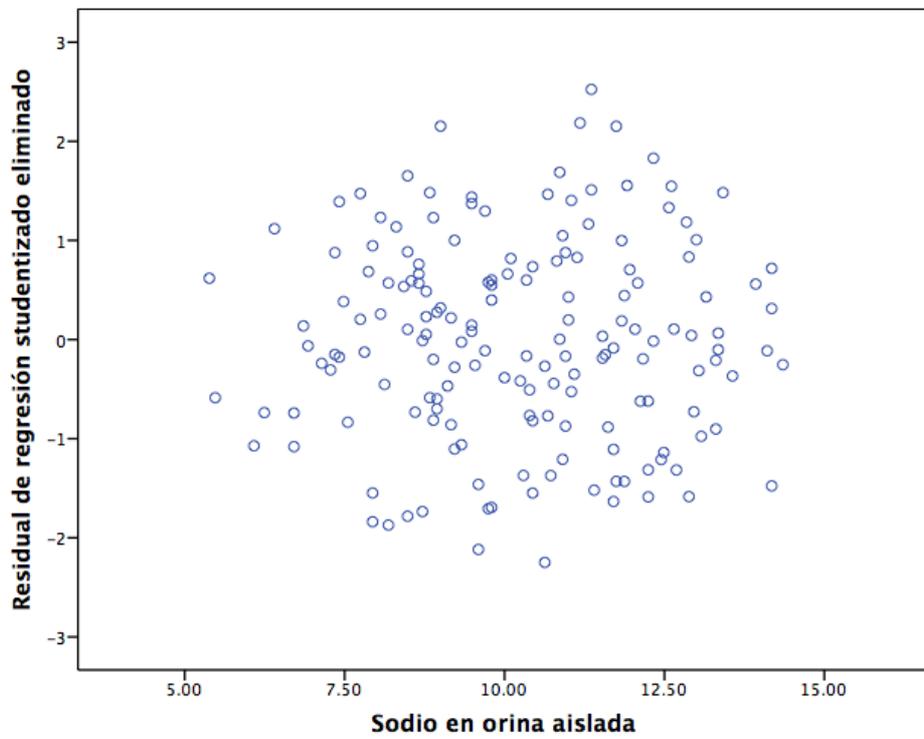
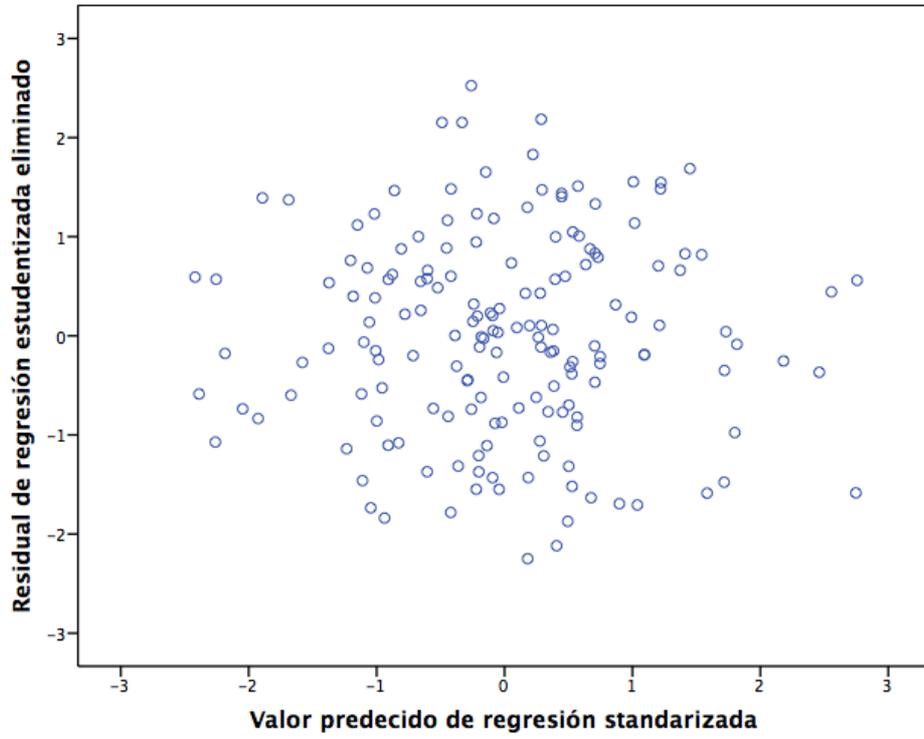
Gráfico 10. Gráficos P-P plot de residuales estandarizados.

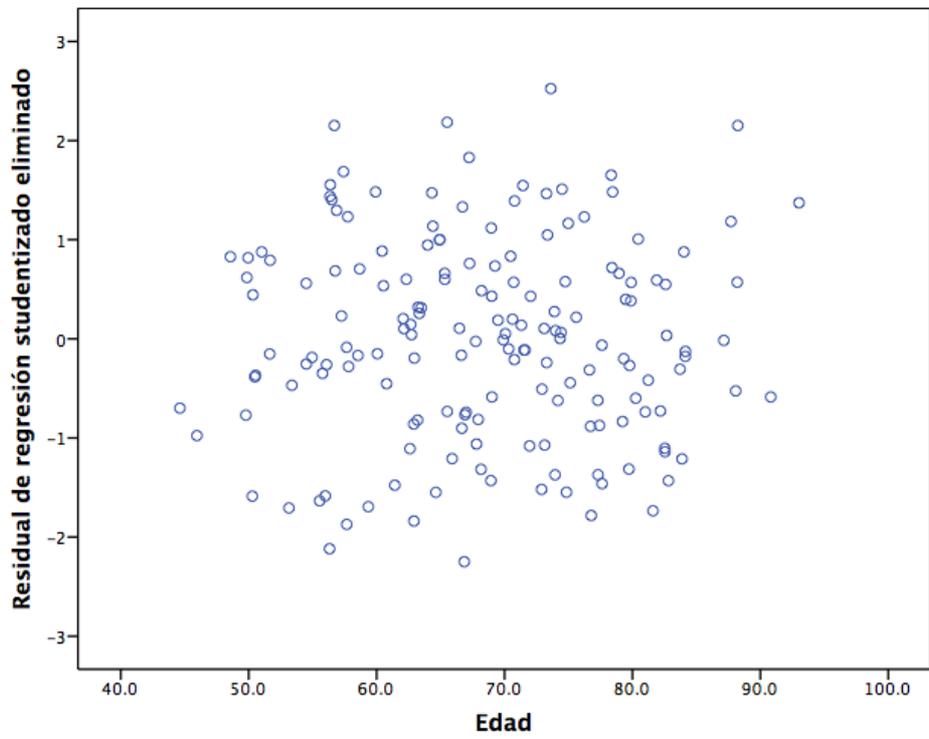
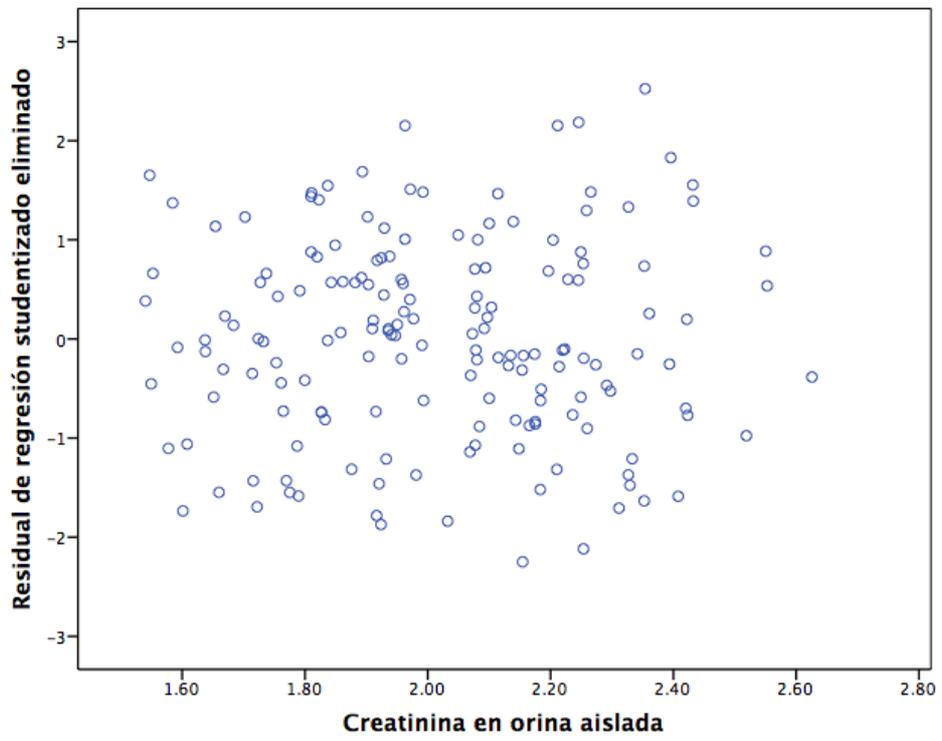


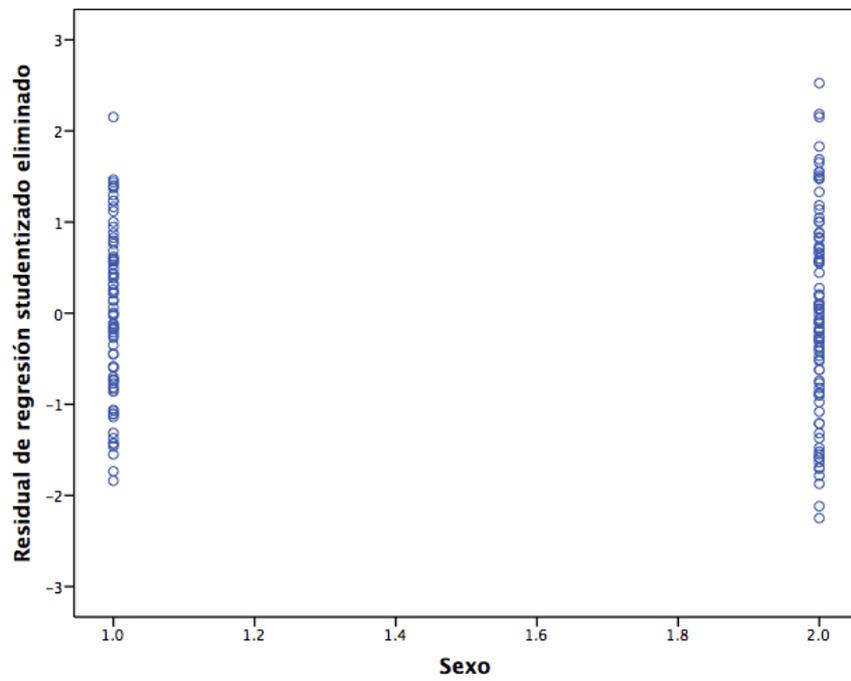
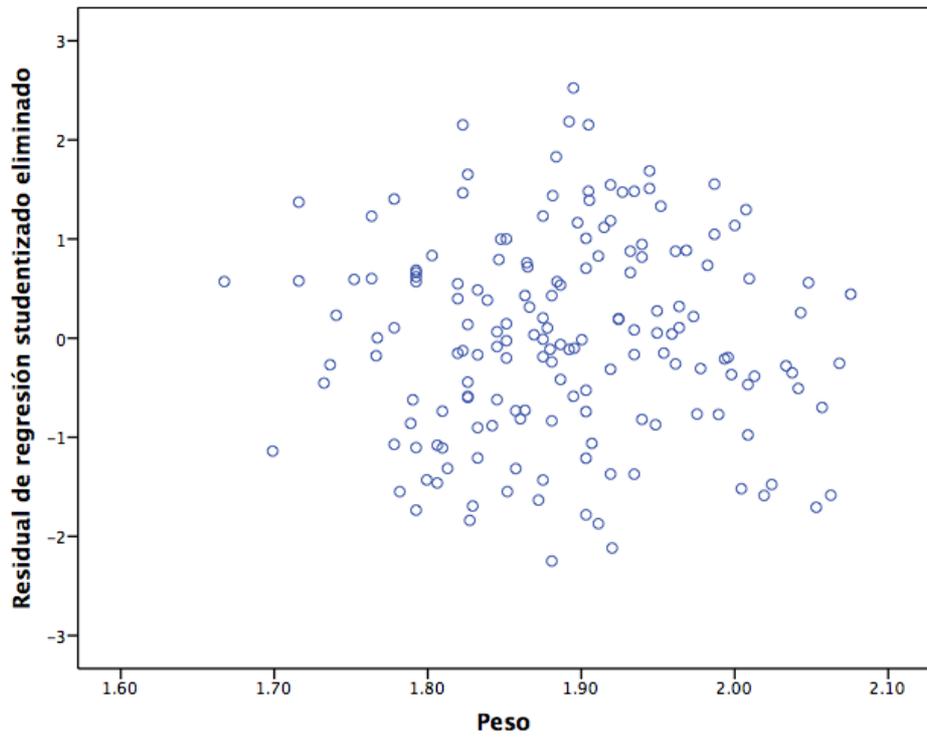
### 3.6.5. Comprobación de la linealidad y de la homogeneidad de varianzas.

Visualmente no se define ningún patrón manifiesto de linealidad (Gráficos 11). No existe desviación de la normalidad para las variables del modelo, los valores están cerca a 0 y son de distribución sin un patrón lineal, teniendo como variable dependiente el sodio en orina de 24 horas.

Gráficos 11. Linealidad y homogeneidad de variancias.







### 3.6.6. Comprobación del supuesto de independencia.

Esto solo es en caso de secuencias temporales y si se toma secuencialmente.

En nuestro caso no es necesario.

### 3.6.7. Detección de colinealidad.

La base habitual de la medida de colinealidad es el coeficiente de correlación múltiple entre  $R_1$  y el conjunto restante de las  $p-1$  var. La medida de colinealidad habitual es la tolerancia (T) y otra es el factor de incremento de la variancia (VIF). De forma que los valores que demuestran colinealidad se presentan si  $T < 0.1$  o  $VIF > 10$  (Tabla 50).

*Tabla 50. Análisis de colinealidad para el modelo.*

Variables	Colinealidad	
	Tolerancia	VIF
Edad	0,745	1,343
Sexo	0,793	1,260
Peso	0,649	1,540
sodio en orina espontanea	0,864	1,158
Creatinina en orina espontanea	0,751	1,331

### 3.7. Modelo final corregido.

Se muestra el análisis del modelo una vez corregidos y eliminados los casos que influenciaban los parámetros (Tabla 51, Tabla 52, Tabla 53 y Tabla 54).

*Tabla 51. Descripción general de variables incluidas en el modelo corregido.*

Variables	Media	DE	N
sodio en Orina de 24 horas	5,17	0,57	166
Edad	68,50	10,53	166
Sexo	1,54	0,50	166
Peso	1,89	0,08	166
sodio en orina espontanea	10,23	2,03	166
Creatinina en orina espontanea	2,02	0,25	166

Tabla 52. Sumario del modelo corregido.

R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustada	ES
0,703	0,494	0,478	0,415

Tabla 53. Tabla ANOVA del modelo corregido.

	Suma de cuadrados	df	Media cuadrada	F	Sig.
<b>Regresión</b>	26,90	5	5,38	31,25	0,001
<b>Residual</b>	27,55	160	0,17		
<b>Total</b>	54,45	165			

Tabla 54. Coeficientes de regresión lineal del modelo corregido para excreción de sodio en orina de 24 horas en mEq/día.

Variables	B	ES	Beta	t	Sig. (p)	LI. IC95%	LS. IC95%
<b>Constante</b>	3,494	0,99		3,54	0,001	1,543	5,444
<b>Edad (años)</b>	-0,021	0,01	-0,38	-5,82	0,001	-0,028	-0,014
<b>Sexo (Masculino)</b>	0,229	0,07	0,20	3,16	0,002	0,086	0,372
<b>Peso (Kg)</b>	1,603	0,48	0,23	3,34	0,001	0,654	2,552
<b>sodio OE (mEq/L)</b>	0,114	0,02	0,40	6,65	0,001	0,080	0,148
<b>Cr OE (mg/dL)</b>	-0,720	0,15	-0,31	-4,74	0,001	-1,021	-0,420

### 3.8. Enunciado final de la ecuación.

Una vez llevado a cabo la selección del mejor modelo, el análisis y diagnósticos del modelo seleccionado, el análisis de regresión lineal final, los coeficientes que se obtienen son:

*Ecuación 10. Ecuación para estimar el sodio en orina de 24 horas según el análisis de regresión.*

$$\text{NaO}_{24} \text{ horas (mEq/día)} = 3,49 + 0,11 * \text{NaOE (mEq/L)} - 0,72 * \text{creo (mg/dL)} - 0,02 * \text{Edad (años)} + 0,23 * \text{Sexo (1 Masculino, 0 Femenino)} + 1,60 * \text{Peso (Kg)}$$

Estas variables se utilizaron una vez normalizadas en el modelo, por tanto una vez corregidos los coeficientes serían:

Para normalizar se usaron.

Peso = LOG10

SO24 = raíz 1/3

SOOE = raíz 1/2

CROE = LOG10

*Ecuación 11. Ecuación final para estimar el sodio en orina de 24 (coeficientes normalizados).*

$$\begin{aligned} (\text{NaO24 horas})^{**} (1/3) \text{ (mEq/L)} &= 3,49 + 0,11 ((\text{NaOE (mEq/L)})^{**1/2}) - \\ &0,72 (\text{Log10 (CrOE (mg/dL))}) - 0,02 * \text{Edad (años)} + 0,23 * \text{Sexo (1 Masculino,} \\ &0 \text{ Femenino)} + 1,60 (\text{Log10 (Peso (Kg))}) \end{aligned}$$

### 3.9. Validación del modelo

Para el análisis de validación se utilizaron 180 casos, seleccionados de forma randomizada previamente. Se asume que para validar la diferencia entre el modelo estimado y el grupo de validación la variación entre la R2 ajustada no debe ser mayor de 10%.

- R2 ajustada modelo = 0,478
- R2 ajustada validación = 0,460

La pérdida de predicción:  $0,478 - 0,461 = 0,017$  (equivale a 3,56%) (Tabla 55).

Tabla 55. Sumario del modelo en el grupo de validación.

R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustada	ES
0.690	0.476	0.460	0.518

### 3.10. Valoración de la reproducibilidad.

Para la valoración de la reproducibilidad se han evaluado el total de casos con orina de 24 horas adecuadamente colectada (374), de estos se excluyeron los pacientes con un sodio en orina de 24 horas menor de 50 mEq/día o mayor de 300 mEq/día, quedando un total de 357 pacientes.

#### 3.10.1. Coeficiente de correlación intraclase.

Se evaluaron los coeficientes de correlación intraclase para valorar el acuerdo y consistencia.

Acuerdo: 0,48 (IC 95% 0,25 a 0,63).

Consistencia: 0,54 (IC 95% 0,46 a 0,61).

Por lo que se considera ambos test como aceptables respecto a la correlación.

#### 3.10.2. Coeficiente de correlación de Lin.

Mide el acuerdo absoluto entre dos valoraciones cuantitativas. Valora la precisión de las medidas (variabilidad de los datos alrededor de la recta de regresión), además la exactitud a partir de la desviación de los datos respecto a la recta X=Y que representa medidas idénticas.

Coeficiente de correlación de Lin: 0,47

### **3.10.3. Regresión de Passing y Bablock.**

La ecuación obtenida mediante el método de Passing y Bablock (

Gráfico 12) nos da el siguiente resultado.

PASSING-BABLOK REGRESSION LINE ( $Y = A + B \cdot X$ ):

$A = 48,1$  (95% CI: 39,1 a 54,6)

$B = 0,51$  (95% CI: 0,46 a 0,57)

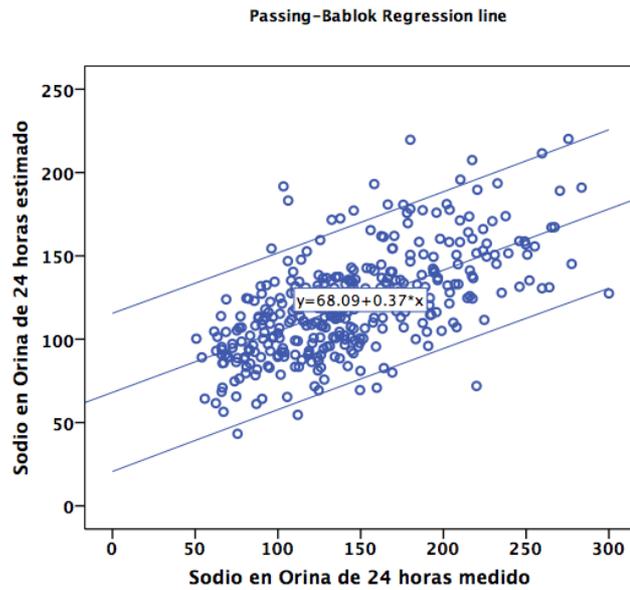
Alfa: si es diferente de 0, error sistemático constante (diferencias de tipo constante).

Beta: si es diferente de 1, valor del error sistemático proporcional (diferencias de tipo proporcional).

Por tanto se define que existen diferencias de tipo constante y de tipo proporcional.

El test de linealidad (CUSUM test for deviation from linearity)  $p < 0,01$

Gráfico 12. Test de linealidad de Passing y Bablock para estimar el sodio en orina de 24 horas.



#### 3.10.4. Método de Bland y Altman.

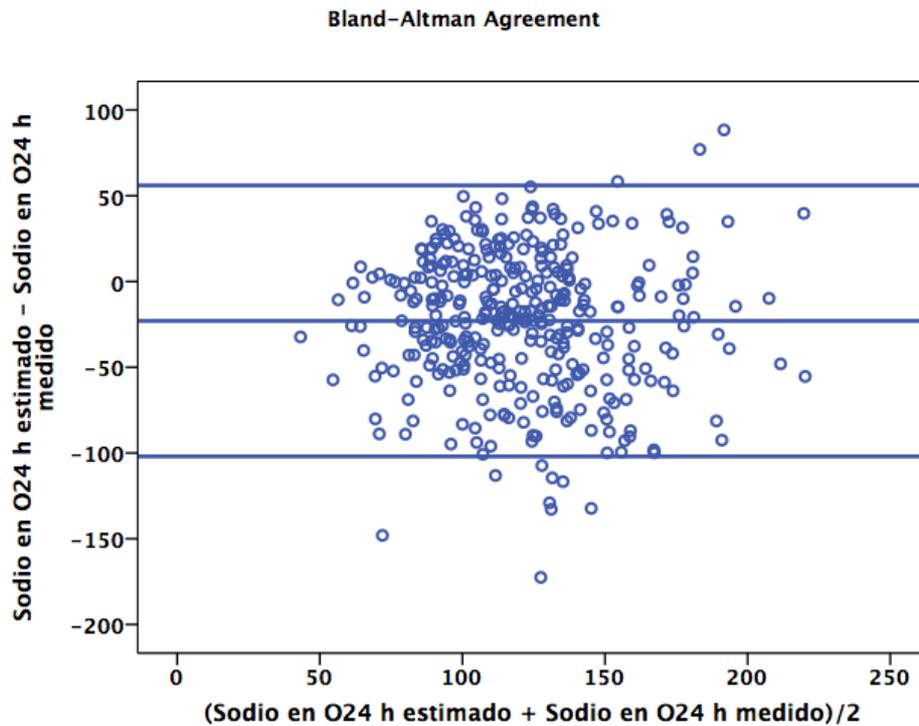
Es la representación gráfica de las diferencias entre ambas medidas frente a su media (Gráfico 13). Aceptando el supuesto de normalidad se espera que el 95% de las diferencias se incluyan entre los límites de acuerdo. El resultado del análisis en nuestro caso es:

Media de  $Y-X = -22,98$  (95% IC: -102,19 a 56,21)

Casos sobre el LS = 3 (0,84%)

Casos por debajo del LI = 9 (2,52%)

Gráfico 13. Gráficos de Bland Altman para estimar el sodio en orina de 24 horas.



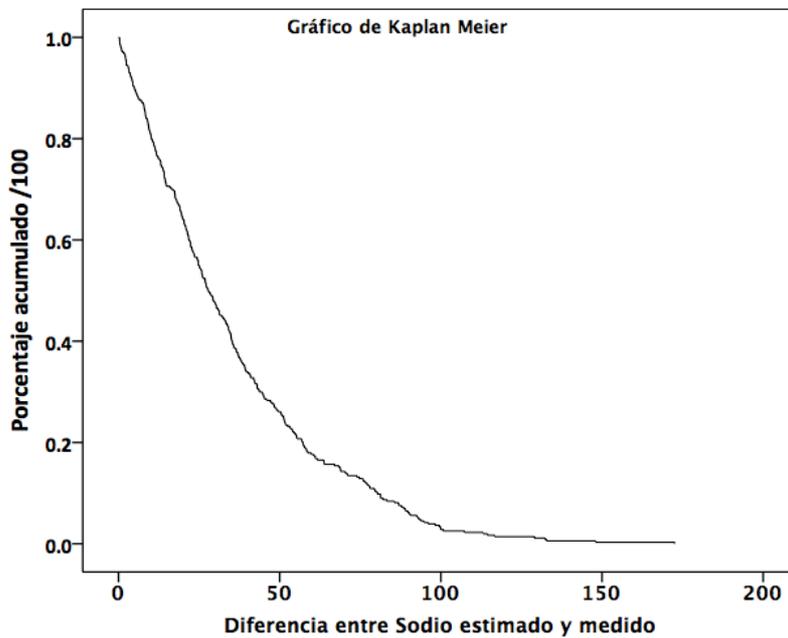
La concordancia expuesta por los dos métodos se considera aceptable ya que los puntos se encuentran en más del 95% dentro de los límites y por que la forma de la nube de puntos no tiene ningún patrón sugerente de error de medición.

### 3.10.5. Método de Kaplan-Meier.

La curva que se obtiene según el método de Kaplan-Meier (Gráfico 14), permite valorar con un sentido clínico, según se considere aceptable la diferencia entre ambos métodos:

- Para diferencia  $>50$  mEq/día el 25,8% tienen diferencias superiores.
- Para diferencia  $>30$  mEq/día el 47,3% tienen diferencias superiores.

Gráfico 14. Método de Kaplan Meier para estimar el sodio en orina de 24 horas.



### 3.11. Valoración de la validez

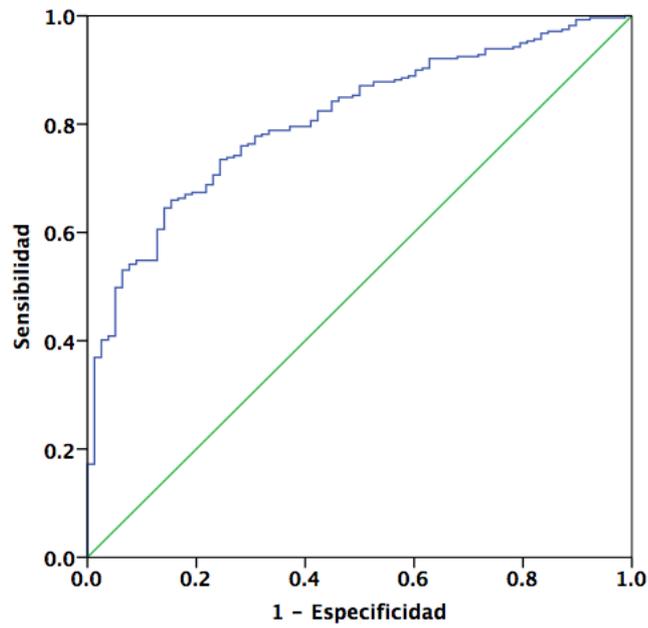
#### 3.11.1. Curvas ROC.

Se valoraron las curvas ROC, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos para medir un sodio en orina de 24 horas de 100 mEq/día y de 150 mEq/día.

- La prevalencia de sodio en orina de 24 horas  $> 100$  mEq/día es de 78,2%.
- La prevalencia de sodio en orina de 24 horas  $> 150$  mEq/día es 37,8%.

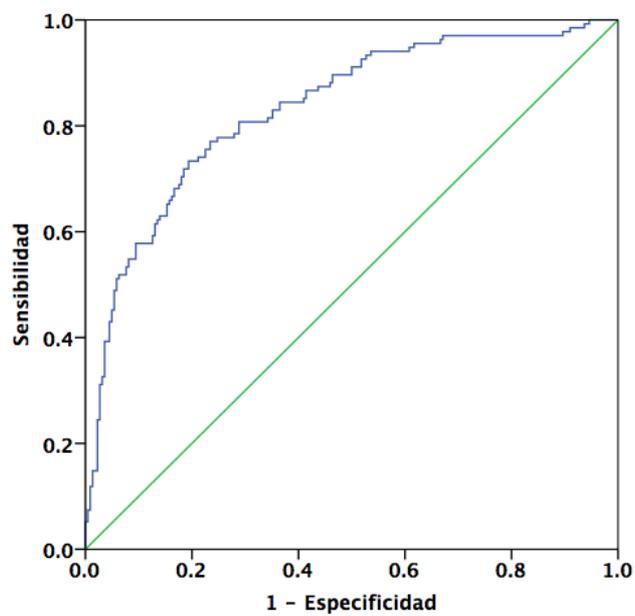
Curva ROC para valorar una excreción de sodio en orina de 24 horas  $> 100$  mEq/día (Gráfico 15). Área 0,89 (IC 95% 0,76 a 0,86),  $p < 0,001$ .

Gráfico 15. Curvas ROC para estimar el sodio en orina de 24 horas  $> 100$  mEq/día.



Curva ROC para valorar una excreción de sodio en orina de 24 horas  $> 150$  mEq/día (Gráfico 16). Área 0,83 (IC 95% 0,79 a 0,88),  $p < 0,001$ .

Gráfico 16. Curvas ROC para estimar el sodio en orina de 24 horas  $> 150$  mEq/día.



Siendo ambos test adecuados, con una relación sensibilidad especificidad aceptable.

### 3.11.2. Análisis de valores >100 mEq/día.

El análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratios para ratios para estimar valores >100 mEq/día se muestra en la Tabla 56.

*Tabla 56. Validez de la ecuación para estimar sodio en orina de 24 horas > 100 mEq/día.*

	Valor	LI. IC95%	LS. IC95%
<b>Sensibilidad (%)</b>	82,8	77,9	86,8
<b>Especificidad (%)</b>	55,1	44,1	65,7
<b>Valor predictivo positivo</b>	86,8	82,3	90,4
<b>Valor predictivo negativo</b>	47,3	37,3	57,4
<b>Likelihood ratio positivo</b>	1,8		
<b>Likelihood ratio negativo</b>	0,3	*Inverso 3,2	

La corrección de acuerdo a la prevalencia (78,2%) para los valores predictivos es:

VPP = 86,7%

VPN: 47,4%

### 3.11.3. Análisis de valores > 150 mEq/día.

El análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y likelihood ratios para estimar valores >100 mEq/día se muestra en la Tabla 57.

Tabla 57. Validez de la ecuación para estimar sodio en orina de 24 horas > 150 mEq/día.

	Valor	LI. IC95%	LS. IC95%
<b>Sensibilidad (%)</b>	37,8	30,0	46,2
<b>Especificidad (%)</b>	96,4	93,1	98,2
<b>Valor predictivo positivo</b>	86,4	75,5	93,0
<b>Valor predictivo negativo</b>	71,8	66,5	76,6
<b>Likelihood ratio positivo</b>	10,5		
<b>Likelihood ratio negativo</b>	0,64	*Inverso 1,5	

La corrección de acuerdo a la prevalencia (37,8%) para los valores predictivos es:

VPP = 86,5%

VPN: 71,7%

Rangos de valores de cocientes de probabilidad (likelihood ratios) y su impacto en la utilidad clínica.

Tabla 58. Interpretación de los cocientes de probabilidad (likelihood ratios).

<b>LR Positivo</b>	<b>LR Negativo</b>	<b>Cambio clínico</b>
>10	<0,1	Generan cambios altos y a menudo concluyentes desde una probabilidad pre prueba hasta una post prueba
5-10	0,1 – 0,2	Generan cambios moderados desde una probabilidad pre prueba hasta una post prueba
2-5	0,5 – 0,2	Generan cambios pequeños (pero en ocasiones importantes) de la probabilidad
<2	>0,5	Alteran la probabilidad en grado insignificante (y rara vez importante)

## **DISCUSIÓN.**

El análisis del consumo de sodio en la población es un importante reto de salud. Como ha quedado claramente documentado a lo largo de la introducción, numerosos estudios previos han demostrado la relación entre el alto consumo de sodio y la patología cardiovascular.

### **1. Primera fase.**

#### **1.1. Sobre el reclutamiento y selección de la población.**

Hemos desarrollado un estudio en diferentes fases con la idea de establecer un método para poder estimar el consumo de sodio a través de una muestra de orina aislada que nos permita extrapolar el valor del sodio en orina de 24 horas. Con este motivo se han randomizado un total de 1.500 pacientes del total de población hipertensa procedentes de la Historia clínica electrónica. Evaluados en la consulta clínica, de estos se han evaluado 1.327 pacientes y, finalmente, se analizaron un total de 673 pacientes con el registro de datos de historia clínica electrónica y de laboratorio completos.

Un total de 173 pacientes (11,5%) no fueron evaluados para análisis en el estudio debido a la no participación del personal (médicos y enfermeras). La participación de los pacientes depende principalmente del personal de investigación. El reclutamiento de pacientes para un ensayo puede limitar el poder estadístico del ensayo para detectar un efecto del tratamiento. Un menor tamaño de la muestra implica menor validez externa de las conclusiones (121).

Debemos destacar el alto porcentaje de pacientes evaluados y reportados (datos y análisis correctamente cumplimentados), muy por encima de otros estudios previos que evalúan la participación en investigación (122,123) que, por tanto, ha superado nuestras expectativas iniciales. El porcentaje de inclusión supera el 80% en todos los centros participantes. El CAP de Torroella ha sido el que más pacientes ha aportado y el extremo opuesto lo encontramos en casi un 50% de pacientes excluidos en el CAP de la Bisbal. Una posible explicación podría ser una diferente comorbilidad, edad y complicaciones según el centro de salud. El número de pacientes con análisis de laboratorio realizado en especial la muestra de orina de orina de 24 horas y muestra aislada fue de 673 (44,8%), acorde con los cálculos iniciales acerca para la estimación del tamaño de la muestra.

Los pacientes evaluados tenían una edad significativamente mayor si los comparamos con los no evaluados: unos 2,6. Sin embargo, no existe diferencia en la distribución por sexo de ambas poblaciones. Por otra parte, se excluyeron mujeres en una mayor proporción y con una edad 3,23 años mayor. Este dato no lo consideramos relevante y podría ser explicado por una mayor incidencia de incontinencia urinaria o dificultad para colectar la orina, que es más frecuente en mujeres de mayor edad y patología crónica.

***Resumen primera fase:***

- El porcentaje de pacientes reclutados y que finalmente participaron está de acuerdo a nuestro cálculo inicial del tamaño de muestra.
- No existe diferencia clínicamente significativa entre los pacientes que fueron evaluados y los no evaluados.

- La participación en nuestro estudio del personal sanitario del Baix Emporda es alta. Esto confirma que en nuestra Comarca existe un alto interés en participar activamente en proyectos de investigación e innovación. El personal de enfermería participo de manera tan especialmente significativa, que nos induce a promover su participación más frecuente y activa en futuros proyectos de investigación.

## **2. Segunda fase.**

### **2.1. Sobre las características generales de la población.**

Del un total de 673 pacientes con muestra de laboratorio, 628 disponen de las muestras de laboratorio y datos suficientes para ser analizados. Sin embargo, la proporción de datos perdidos es muy baja: el 1,9%. Las características generales de la población final analizada se muestran en la Tabla 17. La proporción por sexos ha sido un poco mayor de varones (53%) y destacaríamos un 22% de diabéticos y el uso preferente de ISRAA para el tratamiento de la hipertensión (79,5%), seguido del 42,8% de uso de diuréticos. Nos parece muy interesante observar que cerca de un 10% de pacientes hipertensos estaban en tratamiento dietético y estilo de vida saludable, muy similar a los datos de un estudio publicado recientemente (estudio Diabet.es, publicado en 2016). Se trata de un registro de población Española hipertensa entre 50,5 y 50,3 años (varones y mujeres, respectivamente). El grado de obesidad se agrupa en torno al valor de un IMC de 28 y la prevalencia de diabetes mellitus es del 17,9% en varones y del 14,3% en mujeres. Asimismo, el uso de fármacos hipotensores también es muy similar: 71,4% de ISRAA, 45,4% de diuréticos y 11,7% sin tratamiento farmacológico (124). En el estudio PRESCAP (transversal y multicéntrico en pacientes diagnosticados de HTA en el ámbito de la Atención Primaria de España), los datos publicados van en la misma línea. En una población con una edad de  $66,3 \pm 11,4$  años y un IMC de  $29,4 \text{ kg/m}^2$ , el filtrado glomerular (FG) era de unos 79 ml/min, la creatinina de 0,9 mg/dL y la glucemia de 109,3 mg/dl. Los tratamientos más utilizados fueron los ISRAA y diuréticos, la mediana de número de fármacos hipotensores prescritos fue de 2 (125). Aunque la edad media de nuestra población es un poco mayor que la referida en el estudio

PRESCAP, podemos decir que las características generales de nuestra muestra poblacional, está en consonancia con lo descrito en la bibliografía.

Los valores de los análisis de laboratorio de los pacientes han resultado muy similares a los detallados en el estudio PRESCAP (125). El valor medio del sodio en sangre fue de 142, el sodio en orina espontánea de 102, y el sodio en orina de 24 horas de 142. La creatinina en sangre fue de 0,95 mg/dl con un FG de 107 ml/min, la glucosa de 103 mg/dl, y el número de fármacos del tratamiento medio de 1,78.

En cuanto al tratamiento hipotensor, comprobamos que la mediana de número de fármacos en el estudio PRESCAP es de 2, frente a 1,8 de la media en el estudio SPRINT. Pero merece la pena destacar que el 9,2% de los pacientes del estudio SPRINT no recibían tratamiento alguno. Nuevamente, nuestros datos se muestran muy semejantes a los estudios previos de referencia (125,126).

Después de revisar los estudios que han desarrollado de diferentes métodos para estimar el consumo de sodio observamos que en su mayoría se trababa de población sana (54,72,74–78,105–107,109,127). El grupo de Mann y cols evaluaron 91,6% pacientes hipertensos (74), aunque con un tamaño de muestra de sólo 81 pacientes. Otros investigadores ofrecen proporciones diferentes de hipertensos: 72,8% en 136 pacientes (128), 56,9% (129) y 18,9% (130). Si analizamos las proporciones referidas a pacientes diabéticos, se han publicado entre el 6% (129) y 30% (128) y algunos estudios también incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica (98,128,131). El uso de antihipertensivos fue

mayoritariamente de ISRAA 67% (128), además de estudios que evaluaron pacientes en tratamiento con diuréticos entre el 56,8% (74) y el 19% (128). La edad media de los pacientes en estos estudios estaba en el rango de 36 a 59 años (54,74,75,85,98,127,129–134), Los estudios referidos a pacientes más jóvenes (18 a 39) eran más escasos (135). Los estudios en poblaciones que evaluaron pacientes con enfermedad renal crónica (67,5 a 69,1 años) han sido publicados por Imai y cols (128). La población obesa también está escasamente representada en los estudios. En la mayoría de ellos, el IMC va de 25 a 28,5 kg/m<sup>2</sup> (74,127,132–134), aunque Tanaka utiliza sujetos sanos con IMC menor 22,7 (75).

Todas estas referencias ilustran la gran heterogeneidad que existe entre los diferentes estudios que han evaluado métodos para estimar el consumo de sal en orina de 24 horas. La mayor parte de la población era joven, sana o con mínima comorbilidad. Nuestro estudio, al estar enfocado en población hipertensa, lógicamente tiene una mayor edad, precisamente un segmento de la población que más se beneficiaría de un monitoreo y estimación más precisa del consumo de sal.

## **2.2. Sobre el error en la recolección de orina.**

Un total de 374 pacientes (59,6% del total) cumplieron adecuadamente con los criterios de validez de las muestras (los del estudio Danish). La proporción de orinas adecuadas en estudios previos es variada pero sensiblemente más baja que la del nuestro: el 43% datos del Reino Unido (136), del 30% (73), del 33,5% (133), del 47,6% (127). Destaca la baja tasa de muestras de orina de 24

horas que se consideraron error de recolección en el estudio de Peng y cols (129), tan sólo se excluye un 3,3%. En otros importantes estudios como el Danish las tasas son significativamente más altas: entre el 10% y el 17,3% (111). En general, el error relacionado con la recolección incompleta, afectaría a la correlación entre la orina de 24 horas y la muestra aislada, independientemente de la precisión del método utilizado. El número de muestras adecuadas claramente depende de los criterios de validez aplicado. Nuestro estudio ha utilizado criterios estándar comentados en estudios poblacionales previos (127) e incluyendo la excreción de creatinina en el rango de  $\pm 30\%$ , como principal factor para evaluar la recolección apropiada de orina (137).

Principalmente por la recolección incompleta de las muestras de orina de 24 horas, difícilmente se pueden utilizar como único método para estimar la ingesta de sodio. La incomodidad de cargar y llevar con sigilo los botes de recolección, haría ciertamente difícil de ejecutar para muchos sujetos en la práctica habitual. Además, se recomienda que la recolección se realice en un periodo de estabilidad metabólica y hemodinámica, ya que periodos de inestabilidad podrían alterar los valores obtenidos (74). Una recolección incompleta podría reducir la correlación entre la muestra aislada y la de orina de 24 horas, a pesar de la exactitud de la muestra de orina aislada.

El análisis entre los pacientes finalmente seleccionados y los que no cumplían con los criterios no muestra diferencias significativas para la edad, sexo, IMC, diabetes y Centro de Atención Primaria donde se reclutaron. Sin embargo, si se

pudo apreciar algunas diferencias con algunos de los tratamientos como los alfa-bloqueantes o moxonidina y la talla aunque son clínicamente no significativas. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que era adecuado realizar el análisis con la población que cumplía los criterios Danish de sedimento de orina adecuado.

### **2.3. Análisis del consumo de sal.**

El análisis de consumo de sal se analizó solamente con los pacientes que habían recolectado adecuadamente la muestra de orina de 24 horas y, como se mencionó previamente, no existen diferencias significativas respecto a aquellos que colectaron inadecuadamente la muestra. El valor medio del consumo de sodio en orina de 24 horas fue de 143,7 mmol/día, que equivaldría a 8,29 g de sal. El valor medio del consumo de sodio medido en orina espontánea fue de 103,8 mmol/dL. La excreción de creatinina en orina de 24 horas fue 1426,6 mg/día, el del valor medio de creatina en sangre de 0,96 mg/dL y con una tasa de FG de 74,94 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en un volumen de orina medio 1,58 L/día,

En otros importantes estudios como el INTERSALT se estimó que la ingesta de sal era de alrededor de 9,2 g de sal, equivalente a 159,5 mmol/día (9). La media del consumo en otros estudios es muy similar, de 144,5 a 179,4 mmol/día (75,127,129,130,132–135,138). Al igual que en nuestra estudio, el valor medio del consumo de sal en nuestro estudio está por encima de las recomendaciones de la OMS.

Los diferentes estudios que han validado o desarrollado métodos para estimar el consumo de sodio en 24 horas, muestran un consumo aproximado que va de 117,8 a 167,5 mmol/día en mujeres y 147,2 a 240 mmol/día en varones (54,75,85,111,130–132,135). El mayor consumo de sal en varones respecto al de las mujeres también se reproduce en nuestro estudio. El consumo de sal y la excreción de sodio fue mayor entre los hombres, tal vez debido a su consumo de alimentos altos en sal y unos diferentes hábitos alimentarios respecto de las mujeres (12,15,139,140). Si bien, en el estudio de Cogswell y cols se evalúan pacientes con ERC y el consumo de sal es menor en ambos grupos. Este hecho podría ser atribuido al tratarse de una población especial, más implicada en un menor consumo de sal como parte del tratamiento que los pacientes hipertensos. No obstante, los consumos de sodio estimados en nuestro estudio encontramos que son algo menores cuando comparamos con estudios previos.

En otros estudios publicados en España la ingesta varía según los rangos de edad que se consideren. Fue de 8,01 g/día en una población de 20 a 40 años (55) y de 9,8 g/día en una de 18-60 años (56). Similarmente, el consumo medio fue de 9,7 g/día en un subgrupo de la población del estudio INTERSALT en la ciudad de Manresa (141). Los estudios poblacionales en su mayoría difieren ligeramente de nuestro estudio en diferentes factores como la edad, presencia de hipertensión, región geográfica, que influiría en la dieta y hábitos, así como el año de estudio y la situación actual acerca de la política de salud y el consumo de sal. La mayor excreción en varones atribuible a una mayor ingesta de alimentos se reproduce en nuestro estudio pero con mayor intensidad (12,139,142).

#### **2.4. Volumen de orina.**

En la población Española se han comunicado volúmenes de orina de 1,62 L/día (56). Este valor es muy similar al obtenido en nuestro estudio (1,56 L/día). Otros estudios han obtenido valores por encima y por debajo de los nuestros: valores medios de 1,34 a 1,8 L/día en su mayoría (75,98,112,133,134). Sin embargo, otros estudios muestran diuresis diarias incluso mayores como los 2.1 L/día (111) y los 2,8 L/día (138). Los volúmenes de orina también arrojan valores diferentes según el sexo, resultando sensiblemente son superiores en los varones respecto a las mujeres: de 1,89 a 2,72 y de 1,69 a 2,17, respectivamente (131). Como hemos mencionado previamente, la ingesta de sodio es mayor en varones que en mujeres. Quizás la mayor ingesta de agua de los varones se relaciona con un incremento en la osmolaridad y de la sensación de sed o, simplemente, relacionada a una mayor ingesta espontánea por parte de los varones. Esta explicación está cuestionada por un estudio realizado con astronautas y publicado recientemente en el que la ingesta de agua no esta tan claramente relacionado con la ingesta de sal, sino más bien a una producción interna de agua en combinación con una ingesta reducida.

En nuestro estudio se ha observado que el consumo de sal si se relaciona con una mayor volumen de orina. Esto representa, probablemente, una mayor ingesta de líquido por parte de estos pacientes, así como que una mayor recolección obviamente representa una mayor cantidad de sodio. Por este motivo, pensamos que es más adecuado contar sólo con los datos de aquellos pacientes con una adecuada recolección de orina (criterios del estudio Danish)

en orden con una excreción de creatinina estimada en un rango de +- 30% y así eliminar la sobre o infra recolección.

## **2.5. Excreción de creatinina.**

Los valores de excreción de Creatinina en 24 horas publicados fluctúan entre 1.164,0 a 1.370,7 mg/día de media (56,75,111,133,134,138). Los hombres excretan más creatinina que las mujeres por la orina, con valores que oscilan entre los 1.365 y los 1.900 mg/día y 889 a 1.203 mg/día, respectivamente (111,128,130–132). Aunque la excreción de creatinina se considera constante, existe una variabilidad intra-individual que puede variar del 10 al 20%. Esto se atribuye a la variabilidad de la ingesta proteica o a la intensidad del ejercicio físico realizado a lo largo del día (89,93–96). La excreción de creatinina está además influida por la edad y por el sexo femenino (91), la excreción de creatinina disminuye según avanza la edad (92).

La excreción de creatinina puede incrementar durante las primeras horas después de una ingesta proteica importante o ejercicio intenso, por lo que se recomienda obtener la muestra de orina aislada al menos 3 a 4 horas después de estas actividades (95,96). Siendo una de las razones por las que la orina de la mañana o durante la mañana representaría más adecuadamente la ingesta de 24 horas.

## **2.6. Sodio en orina espontanea.**

Cuando analizamos los valores de sodio en orina espontánea el rango fue de 109,2 mmol/L a 191,3 mmol/L en hombres y de 82,7 mmol/L a 186,8 mmol/L en mujeres (9). En el estudio de Liu y cols se muestran valores en orina del día de 116 a 138 mmol/L y en muestra de orina de la noche 45 a 57 mmol/L (78). En otro estudio posterior del mismo Liu y cols el sodio en orina ascendió hasta 122-142 en la muestra del día y hasta 109-122 en muestra de la noche (103). En otros estudios los valores de sodio aún eran mayores: en el de Tanaka y cols de 179 mmol/L (75) y en el de Mann y cols 160 media, día 176 y noche 158 (74).

En condiciones de estabilidad, los riñones manejan la mayor parte del sodio (sodio) que se consume en un día. La mayoría (el 95%) se excreta en la orina en 24 horas (h). El resto se excreta a través del sudor, la saliva y las secreciones gastrointestinales. La tasa de excreción renal de sodio diaria no es constante a lo largo de las 24 horas, sino que depende de los patrones de consumo de sodio, tales como la hora del día, la postura de un individuo y las influencias neurohormonales (143). Algunos estudios cuestionan el rol de la orina de 24 horas como método gold estándar para estimar la ingesta de sodio de 24 horas debido a que existe variabilidad diaria intra e interindividual (144,145).

Muestras urinarias aisladas, tomadas en diferentes momentos del día pueden ser influenciadas por la variación diurna, incluso en las concentraciones de creatinina urinaria (86), con una alta variabilidad diurna intra individual (89). La ingesta de líquidos también puede variar a lo largo del día, afectando posiblemente las concentraciones urinarias (90).

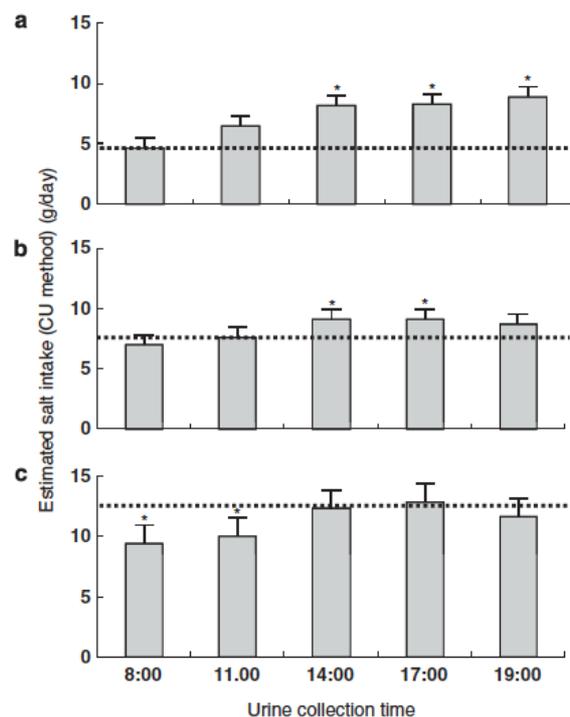
La excreción de sodio exhibe un ritmo circadiano. En la población general, la excreción de sodio durante la noche se ha informado de que es 20% más baja que durante el día (81), por lo que algunos estudios proponen la recolección durante toda la noche como una alternativa poco conveniente (78,146). Queda, por tanto, demostrada una considerable diferencia entre la excreción nocturna y diurna de sodio en varios estudios (83,130,147,148).

En pacientes normotensos la excreción nocturna de sal es menor que la diurna, aunque en pacientes hipertensos esta excreción nocturna es mayor, particularmente en pacientes con un patrón non-dipper o sal sensibles (147,149). Es así que la variación del sodio medido en orina espontánea ha sido evaluada en diferentes tiempos del día en otros estudios (128,149). El estudio de Mann y cols y Kawasaki y cols (74,106) observan que es mejor utilizar la muestra obtenida durante la tarde. Esta superioridad podría reflejar solamente que la muestra representaba el punto medio de la recolección de orina de 24 horas. No obstante, sería más práctico para el paciente, el investigador y para la atención pública general que la muestra utilizada sea la de la mañana, momento en el que el paciente recibe habitualmente la atención en el servicio de salud y se semeja el patrón normal de recolección de la orina.

En el estudio de Kawamura y cols. se evalúa el uso de una muestra aislada de orina obtenida en la mañana de pacientes hipertensos y en tratamiento con antihipertensivos. Esta muestra es adecuada para estimar el consumo de sodio en un entorno controlado (los pacientes recibieron una dieta estable de 7 gramos

de sal al día, y se estimaron los valores 2 semanas después de iniciada la dieta) y no se afecta por el ritmo circadiano de excreción (150). El mismo Kawamura, publicó que la segunda muestra de orina de la mañana es superior a las muestras aleatorias en pacientes hipertensos que han sido sometidos a tres tipos de dietas con sal diferentes durante 1 semana que se considero el periodo de estabilización: desde 7 a 18 g/día (137). En este estudio se demuestra que la primera orina de la mañana aporta valores menores de ingesta estimada comparada al resto y que la estimación de las 11 de la mañana era menor que la de la tarde. Al comparar estas con la cantidad de sodio de la dieta estimada con la orina de 24 horas (para una dieta de alrededor de 10 g) la mejor muestra era la segunda orina de la mañana y para ingestas muy altas de sodio la muestra de la tarde (Gráfico 17).

*Gráfico 17. Influencia del tiempo de recolección de la muestra de orina para estimar la ingesta de sodio en sujetos con una dieta diaria de 6 g (a), 10 g (b) y 15 g (c). Las líneas punteadas indican la dieta diaria estimada con orina de 24 horas.  $P > 0,05$  vs 24 horas.*



A la vez, se muestra una mejor correlación de la estimación del consumo de sal mediante la formulas de Tanaka y cols y Kawasaky y cols con la segunda muestra de orina del día (75,77). La excreción de sodio varía de día en día, y de hora en hora considerablemente, por lo que muestras aisladas pueden diferir considerablemente de la de 24 horas (78,83), especialmente si estos se toman en días diferentes (134), habiéndose propuesto que no son muestras especialmente útiles para estimar la ingesta individual, aunque sí para estimar ingestas poblacionales. Se ha descrito que para la evaluación precisa de la ingesta de sal, el método de muestreo de orina de 24 horas es insuficiente si se realiza una sola vez, por lo que se considera necesario la medición durante varios días (72). Las mediciones consideradas necesarias van de 3 a 8 (151–153). Obviamente, esta es una opción muy poco práctica y/o realista. El valor estimado de consumo de sal mejora conforme realicen más mediciones aisladas en el mismo día respecto a muestras de días diferentes.

Por tanto, es muy posible que las ecuaciones desarrolladas o basadas en pacientes con un alto consumo de sodio en poblaciones asiáticas no sean aplicables a población europea y, por tano, a nuestra población que, además, el consumo de sal es claramente menor.

## **2.7. Creatinina en sangre**

Las estimaciones de creatinina media descrita en otra poblaciones fue de 1,1 mg/dL en el estudio de Mann y cols (74), mientras que 0,78 para Han y cols (133), 0,80 para Rhee y cols (130). En el estudio de Ogura y cols (pacientes

con insuficiencia renal crónica) la Cr media de la población fue de 1,4 mg/dL y una tasa de FG estimada de 53 mL/min (98). El FG estimado reportado en el estudio de Imai y cols fue sensiblemente menor: de 41,0 en varones y 39,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en mujeres (128). Existen pocos reportes acerca del consumo de sodio en pacientes con deterioro de la función renal, Ogura y cols observaron un mayor consumo de sodio en pacientes con mayor tasa de FG, al igual que nuestro estudio (98).

Sin embargo, el consumo de en pacientes con una tasa de FG por encima de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sodio sigue siendo superior al recomendado por la OMS. En el estudio de Kalantar y cols, se observó que el consumo medio de sodio es de 5,25 g de sal en pacientes en diálisis y 5,75 g en no diálisis. Por tanto, incluso en los pacientes con grave enfermedad renal tienen el consumo de sodio es superior al recomendado por la OMS (154). Este dato es especialmente relevante y las consecuencias pueden ser graves. Se ha demostrado que, en pacientes con insuficiencia renal, el alto consumo de sodio se relaciona con una mayor proteinuria, una influencia en la respuesta antiproteinúrica al tratamiento antihipertensivo, el control del volumen de orina e, incluso, de la terapia inmunosupresora.

## **2.8. Índice de masa corporal y Obesidad**

La mayor excreción de sodio también se ha relacionado con la obesidad y un mayor índice de masa corporal (15,56,155). Estudios previos sugieren que los obesos presentan anormalidades en la reabsorción tubular de sodio. En particular, se ha observado una mayor reabsorción proximal de sodio que

podría relacionarse con una mayor expansión celular e incremento en la presión arterial. Este fenómeno podría ser independiente de la cantidad total de ingesta de sodio en obesos (156,157). Además, se han observado peores hábitos de ingesta en pacientes obesos que incluye un mayor uso de sal para mejorar el gusto de la comida (158).

Nuestros pacientes (todos ellos hipertensos) tienen riesgo cardiovascular mayor que la población general. Esto, sumado a un probable diferente estilo diferente de dieta entre los pacientes que aceptaron participar en nuestro estudio y un mayor interés en mejorar o disminuir su riesgo cardiovascular ayudaría a que, probablemente, tengan un menor consumo que la población general (159). Sin embargo el conocimiento acerca del consumo real de sal, así como el contenido de sal de los alimentos es limitado, lo cual sería un factor fundamental para regular su consumo.

## **2.9. Edad y consumo de sal.**

El consumo de sal tiene una relación inversamente proporcional con la edad (142), donde se observa que la ingesta disminuye conforme una mayor edad. Quizás, esto sea debido a los diferentes hábitos alimentarios, así como a la posibilidad de una mayor comorbilidad y adaptación de los pacientes con mayor edad para unos hábitos de comida más saludable (142).

## **2.10. Número de antihipertensivos.**

Hemos observado que existe una marcada tendencia en incremento del consumo de sal con el número de fármacos antihipertensivos. A partir del segundo fármaco de tratamiento, se observa una marcada diferencia en el consumo de sal. Esto se puede explicar por un peor control de la presión arterial relacionado con un alto consumo, como se refleja en meta-análisis previos (1).

## **2.11. Diuréticos.**

Debido a que los bloqueadores de los canales de calcio (160), IECA (161) y ARAII (162) tienen todos un efecto natriurético, al igual que los diuréticos, estos fármacos podrían influir en la estimación de la ingesta diaria de sal (163). Un motivo de discusión teórico es la relación que existe entre el consumo de sal y el uso de diuréticos, en nuestro estudio no se encuentra ninguna relación significativa, aún después de ajustar por las diferentes variables. Esto ya ha sido previamente observado en otros estudios, como los de Bing y cols, que demostraron una no variación en la excreción de sodio en pacientes tratados con bendrofluazida. Asimismo, la estimación del consumo de sodio en orina de 24 horas no fue afectada por el consumo de diuréticos en el estudio de Mann y cols (74,164).

El estudio de Dyer y cols en pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con diuréticos tampoco muestra diferencia en la cantidad media de sodio estimada en orina (83). Finalmente, el estudio de Imai y cols tampoco muestra diferencia significativa en la media como en la cantidad estimada de consumo

de sodio en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con diuréticos (128). Esto puede ser debido a que los diuréticos por el tiempo de acción pueden alterar la reabsorción y por tanto la excreción de sodio en orina una vez hacen efecto, pero luego al perder el efecto existe un rebote y adaptación por parte de la nefrona que estabilizaría el total de excreción de sodio. Por otro lado, asumir que existe una pérdida constante de sodio (mayor excreción diaria) sería asumir que existe una depleción constante de sodio y afectación del organismo. Este efecto no sucede en todos los pacientes, excepto casos de hiponatremia que está asociada a una mayor pérdida de sal que de agua, más relacionada a una pobre ingesta o en pacientes en tratamiento prolongado con diuréticos.

### **2.12. Análisis multifactorial.**

Una vez ajustadas las diferentes variables, para relacionar a un mayor consumo de sal mediante regresión lineal y un consumo de sodio  $>150$  mEq/día, se observa una relación estadísticamente significativa entre el consumo de sal y el peso y sexo de forma directamente proporcional a diferencia de la edad. Además, a mayor edad se observa un menor consumo de sal, contribuyendo los tres factores de forma casi equivalente.

#### ***Resumen segunda fase:***

- No existe diferencias clínicamente significativas entre los pacientes que finalmente fueron incluidos en el análisis, y los que rechazaron participar, que no presentaron la muestra de orina o pacientes con una recolección inadecuada. Además nuestra muestra es semejante a otros estudios nacionales e

internacionales, tanto en las características principales, como en el tratamiento, siendo por tanto representativa.

- El uso de la medición del sodio en orina de 24 horas sigue siendo el método estándar para estimar la ingesta de sal. Esta tiene un alto porcentaje de error de recolección, así como se demuestra en la mayoría de estudios, las causas que se pueden atribuir son el aumento de las negativas a participar y el significativo margen de error de recolección. Estas limitaciones así como la carga de trabajo que implica, hacen de éste un procedimiento poco utilizado en la práctica clínica.
- El consumo estimado de sodio en nuestra comarca se puede considerar elevado y se encuentra por encima de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, el consumo es menor que la media comunicada en estudios de la población general de España en población general.
- Los Varones, con mayor sobrepeso y los pacientes de menor edad tienen un consumo mayor.

### **3. Tercera fase.**

La muestra final de 374 pacientes se ha dividido en dos grupos, uno para el desarrollo de la ecuación y otro para la validación interna, el grupo para el modelo predictivo se llevó a cabo con 194 sujetos (51,9%). Se han evaluado ambos grupos después de la randomización y no se observaron diferencias significativas para las diferentes variables que se utilizaron en los modelos.

#### **3.1. Modelo predictivo.**

El modelo predictivo máximo inicial propuesto se ha conformado con las variables principales que tenían asociación estadística en el análisis bivariable, regresión lineal y logística previas. También, se han incluido en el modelo aquellas variables que tuvieran justificación teórica para ser evaluadas: sodio en orina de 24 horas, edad, sexo, talla, peso, sodio en orina espontánea, creatinina en orina espontánea, diuréticos, las posibles interacciones entre el sodio en orina espontánea y la edad con el peso, talla, edad y la interacción entre la talla y el peso. Finalmente, se valoraron modelos separados para el IMC, el filtrado glomerular estimado y el valor de creatinina en sangre. Se ha realizado un estudio previo de las variables y la normalización previo al análisis como uno de los principios a asumir antes de su uso en el análisis de regresión. Se han eliminado los sujetos con valores extremos en la muestra de orina de 24 horas, siendo un total de 11.

Durante el análisis de todos los modelos posible se demuestra que existe colinealidad entre el sodio en orina espontánea y la interacción sodio en orina

espontanea y creatinina en orina espontanea siendo eliminada del análisis. Se han valorado un total de 12744 modelos siendo elegido el modelo con mejor Cp de Mallow. En este caso, el de menor valor, el modelo contiene: sodio en orina espontanea, creatinina en orina espontanea, peso, edad y el sexo de los pacientes, siendo este el modelo con menor número de variables y mejor criterio Cp de Mallow.

En el análisis para los modelos en relación al uso de diuréticos y el filtrado glomerular estimado, se valoraron 399 y 128 modelos respectivamente siendo, finalmente, el modelo seleccionado el modelo con mejor Cp de Mallow, en este caso el de menor valor. El modelo contiene: sodio en orina espontanea, creatinina en orina espontanea, peso, edad y el sexo de los pacientes que es el mismo que previamente se seleccionó.

En el análisis de regresión lineal con finalidad predictiva inicial muestra un coeficiente de correlación R de 0,62 y una  $R^2$  de 0,38%, con unos coeficientes que se muestran en la Tabla 44. En el análisis de diagnósticos del modelo, se eliminaron del análisis 13 de los sujetos que mostraban valores influyentes y afectaban la estimación de los parámetros del modelo. Se analizo y corroboró los supuestos de normalidad, la linealidad y homogeneidad de las variancias, colinealidad e independencia. Finalmente en el análisis del modelo corregido se obtiene un coeficiente de correlación de R: 0,703 y una  $R^2$  de 0,49, siendo el modelo estadísticamente significativo y con unos coeficientes beta que se describen en la Tabla 52.

### **3.2. Reproducibilidad.**

Los índices de CCI evalúan la confiabilidad de un método mejor que los coeficientes de correlación, ya que estos solamente indican la presencia de asociación entre dos medidas aunque no garantizan satisfactoriamente la equivalencia. Por esto los CCI se consideran más válidos para evaluar la reproducibilidad y una medida preferible para evaluar el grado de consistencia y acuerdo entre dos métodos (165).

La validación interna de nuestro modelo se realizó con el análisis de los 180 pacientes randomizados previamente, siendo el coeficiente de correlación R: 0,69 y la  $R^2$  ajustada de nuestro modelo 0,478 y la del modelo de validación  $R^2$ : 0,46, que implica una pérdida de 3,56%. Este valor se puede considerar aceptado y adecuado, ya que no es mayor del 10%. Estudios previos muestran consistentemente coeficientes de correlación semejantes que van de 0,60 a 0,86 (75,76,130,132,133,138). Algunos muestran niveles de coeficiente de correlación comparativamente inferiores que oscilan entre 0,45 a 0,60 (77,98,111,128,131,135). Es más, existen estudios que muestran una muy pobre correlación entre la muestra de orina y la orina de 24 horas, con valores de R que van de 0,16 a 0,36 (54,74,129,134).

Es importante mencionar que los diferentes trabajos evalúan diferentes métodos para estimar la excreción de sodio en orina de 24 horas. A modo general, los métodos pueden dividirse en 2 grupos:

- Métodos basados en una ecuación que ajusta el ratio del sodio/creatinina en orina aislada con la excreción de creatinina estimada en orina de 24 horas. Habitualmente, son los métodos de Tanaka y Kawasaki (74,75,77,98,128–135,138), o alguna ajustada a su propia población (111)
- El segundo método es el que se basa en estimar la excreción de sodio en orina de 24 horas mediante una ecuación de regresión estimada a través de diferentes parámetros propios de cada estudio. Clásicamente, es el método del estudio INTERSALT (54,129,130,132,134,135).

Este coeficiente puede variar de acuerdo al momento de obtención de la muestra, como se discute previamente. Además, puede variar de valores bajos, cerca de 0,16 hasta valores realmente buenos de 0,68 a 0,86 con una muestra obtenida durante la tarde (74,76,135). Es de notar que el estudio de Mizéhoun y cols (138), en pacientes hipertensos, con un método basado en una ecuación muestra un coeficiente de 0,48, en un 18% de su población (aproximadamente 63 pacientes). Algunos reportes muestran que este coeficiente es alterado por variables como el sexo (54,85,135), IMC, la raza (85) o la ERC (98). Sin embargo, otros estudios no muestran variación significativa ni con la edad, con el IMC ni con el uso de diuréticos (74). Mención especial es que dos estudios muestran que medidas de forma repetida incrementan este coeficiente adecuadamente hasta 0,83 a 0,86, valores que son considerados adecuados (77,130).

Diferentes estudios muestran que el método de Tanaka o Kawasaki es inconsistente en diferentes poblaciones. La correlación es buena en japoneses aunque, lamentablemente, no es reproducible en población europea (85).

Una frecuente causa de error o de sesgo relevante es realizar el análisis con una muestra que forma parte de la misma orina de 24 horas, como la mayoría de estudios (98,127–130,132,133,135,138). Al ser la muestra aislada parte de la muestra de 24 horas, la correlación es mayor de la esperada. Otro posible sesgo es realizar la comparación con una muestra aislada o de 24 horas en días diferentes (111,134). La que la ingesta es diferente día a día y, además, existe una marcada variación intraindividual. No obstante, algunos trabajos obtienen la muestra aislada justo después de terminar la recolección de orina de 24 horas, como nuestro trabajo (54,74,75,85).

Los coeficientes de correlación intraclase muestran un acuerdo de 0,48 y una consistencia de 0,54. Ambos test resultan aceptables. El estudio de Mann y cols (74), muestra un coeficiente Kappa para valores menores de 100 mmol/día de 0,71 cuando la muestra de orina fue la de la tarde, y 0,33 con muestras de la mañana. Desafortunadamente, el coeficiente kappa no es un test adecuado cuando se valora la reproducibilidad con variables cuantitativas. Los estudios de Wheizong y cols (133), muestra CCI de 0,64 con el método de Kawasaki y con el de Tanaka de 0,26 a 0,33. Rhee y cols (130), muestran CCI que van de 0,62 a 0,75 con los métodos de Tanaka, Kawasaki, INTERSALT y CCC que van de 0,36 a 0,55. Mente y cols (127), muestra un CCI de 0,71 con el método de Kawasaki y 0,54 con el de Tanaka, y 0,49 con el INTERSALT.

Como se describe, los coeficientes de correlación pueden variar de acuerdo al método de estimación que se utilice. Además, puede variar de una población a otra, siendo el método de Kawasaki el que muestra repetidamente los mejores coeficientes en la población asiática. Si bien, dependiendo de que la muestra de orina sea obtenida por la tarde. Nuestros coeficientes son bastante comparables a la media de los pocos estudios que han reportado estos índices.

Por el contrario, los trabajos de Polonia y cols (134) y de Peng y cols (129) muestran coeficientes que van de 0,21 a 0,45 (en el mejor caso) con los métodos de Kawasaki, Tanaka e INTERSALT. En el estudio de Polonia y cols, los bajos coeficientes pueden ser explicados porque las muestras de orina fueran obtenidas en días diferentes. En el de Peng y cols, la población estudiada tenía un consumo medio de sal muy alto (cerca de 16 g) y, como se discutió previamente, la correlación se ve afectada con consumos muy altos. En estos estudios no se representa la realidad de nuestros pacientes y/o población.

Cuando se evaluaron los coeficientes con muestras repetidas, ambos coeficientes incrementan claramente la CCI 0,909 y la CCC 0,832 (130). Esta razón que justificaría que, para evaluar el consumo de sodio de un paciente de forma más adecuada, las mediciones repetidas de muestras aisladas podrían ser realmente útiles y adecuadas.

El coeficiente de correlación de Lin es de 0,47 y los coeficientes de regresión de Passing y Bablock A: 48,1 y B: 0,51, muestran un error sistemático constante de

48,1 y un error proporcional de 0,51. Esto implicaría que nuestra ecuación infravaloraría el valor real del consumo de sodio.

### **3.3. Concordancia.**

El método de Bland Altman es un método alternativo para evaluar el grado de acuerdo entre dos métodos. Dos métodos pueden estar correlacionados pero, a la vez, ser sistemáticamente diferentes. El hecho de analizar la concordancia de dos métodos, nos da la ventaja de permitir al investigador decidir cuando la concordancia es satisfactoria y, particularmente, decidir cuando la diferencia entre dos resultados es clínicamente aceptable.

Mediante el análisis de Bland Altman se observa una buena concordancia, con una distribución adecuada que sugiere la ausencia de error de medición. Siendo la media de diferencia de -22,98 y los límites de diferencia de -102 a 56 mmol/día. Estudios previos muestran una diferencia media que va de -37 a 84 (54,98,127,130,131,133,135). Nuevamente, dependiendo de la población y método que se utilice, esta diferencia puede variar ampliamente. Los estudios más precisos fueron los de Brown y cols (54), en 2013 que muestra diferencias de -1,6 y 2,3 en hombres y mujeres, respectivamente (estudio INTERSALT). Lamentablemente, no se han reportado estos índices en los estudios originales de Tanaka, Kawasaki y cols (75,77).

Los límites de la diferencia para el 95% de las mediciones van de -133 a 128 en la mayoría de los estudios (54,98,130,131). Sólo en el estudio de Weizhong y cols (133) se muestra un límite superior de 213 mmol/día. De esta forma, la

amplitud del intervalo se acerca a los 200 mmol/día. En nuestro estudio el intervalo es de 158, por lo que significa valores más precisos. Los estudios de Polonia y cols y Peng y cols (129,134), muestran una diferencia media que van de -100 a 121 con diferentes métodos. Los límites de diferencias van de 141 a 102 pero, como se comentó previamente, estos estudios tienen sesgos que limitan su uso en nuestra población.

Si observamos la distribución de las mediciones (nube de puntos), en la mayoría de estudios queda evidente que los diferentes métodos sobreestiman valores cuando la ingesta es baja e infra estiman cuando la ingesta es alta (54, 75, 85, 98, 111, 127–131,133–135). Esta tendencia es similar a la que encontramos en nuestro estudio. El único estudio que muestra una tendencia diferente es el de McLean y cols. Mediante el método de Tanaka, se muestra una tendencia inversa, es decir, sobrestima en cuando el consumo es alto e infra estima en cuando el consumo es bajo (132).

### **3.4. Utilidad Clínica.**

El método de Kaplan Meier que hemos aplicado, es mayoritariamente utilizado en análisis de supervivencia. Si bien, es posible utilizarlo para mostrar las diferencias con el modelo propuesto respecto a la prueba gold estándar, que tendría una aplicación e interpretación más aplicada a la clínica (115). De este modo, nuestro modelo estima aproximadamente con un error de más de 50 mEq/día un 25,8% de los pacientes y con un error de más de 30 mEq/día un 47,3%. Asumimos que un error de 50 mEq/día es un margen aceptable de error. Teniendo en cuenta que la recomendación de ingesta por la OMS es de 100

mEq/día y que estudios previos han demostrado que la relación entre la ingesta de sodio y riesgo de hipertensión es con consumos superiores a 175 mEq/día (166), en el caso de tener un error de +50 mEq y un cálculo de ingesta >150 se estaría sobre la recomendación de la OMS. De este modo, se permitiría un mejor y más fácil manejo y seguimiento de estos pacientes.

### **3.5. Validez.**

Para el cálculo de la validez de nuestro estudio se han utilizado la sensibilidad y especificidad corregidas por la prevalencia del consumo de sal >100 mEq/día y 150 mEq/día. Respecto a la capacidad para estimar valores por encima de >100 mEq/día, la curva ROC de nuestro modelo cubre un 0,89 y para >150 mEq/día el 0,83. Ambos valores pueden ser considerados adecuados y ligeramente mejores que los reportados por otros estudios, que van de 0,72 y 0,83, respectivamente (98,131). Sin embargo, existen estudios que muestran valores más bajos que van de 0,52 a 0,65 (85,134).

Para ingestas de >100 mEq/día de sodio, la sensibilidad fue de 82,8%, aunque de baja especificidad para nuestra población. Para ingestas de >150 mEq/día, la especificidad es de 96,4% y baja sensibilidad. Es importante tener en cuenta que, una vez frente al paciente, lo importante es tratar de discriminar aquellos pacientes cuyo consumo es superior a las recomendaciones propuestas por la OMS (8 de cada 10 casos). Dentro de estos pacientes, interesa determinar quien tiene un consumo claramente superior y fuera de lo recomendado (1 de cada 3). Esto es algo que se podría inferir con el método propuesto o al menos se podría

dirigir las recomendaciones acerca de la dieta y los hábitos de consumo de sal según nuestros resultados.

Los tres estudios que reportan valores de sensibilidad y especificidad muestran patrones similares para consumo  $>100$  mEq/día, una alta sensibilidad que va de 82% hasta 87,6% y muy baja especificidad (74,85,131). El estudio de Ji y cols es variable con alta sensibilidad de incluso 100%, pero en el grupo de validación de sólo 70% y, consistentemente, una pobre especificidad (85).

Para el cálculo de consumos de sodio  $>100$  mEq/día se obtiene un muy aceptable valor predictivo positivo (VPP) de 86,8%. Sin embargo, el valor predictivo negativo (VPN) es bajo (47,3%). Para consumos de  $>150$  mEq/día, ambos valores predictivos son bastante aceptables VPP de 86,4% y VPN de 71,8. No existen estudios que reporten claramente estos conceptos, sin embargo, hemos presentado previamente un estudio en el congreso europeo de Nefrología (ERA-EDTA 2014) en Ámsterdam, así como en congresos nacionales, comparando los diferentes métodos de Tanaka, Kawasaki y Danish para estimar el consumo de sodio en orina de 24 horas, en una muestra real de pacientes de la consulta de Nefrología, con 320 pacientes (Tabla 59). Hemos encontrado que la sensibilidad es alta, llegando al 94,7-98,8% para estimar el sodio en orina  $>100$  mEq/día y de 0,49 a 0,70 para estimar consumo  $>150$  mEq/día. La especificidad es muy baja, que va de 3,1 a 37% para consumo  $>100$  mEq/día y 48,6 a 80,8 para  $>170$  mEq/día. Todo esto nos sugiere que su uso es inadecuado para detectar consumos  $>170$  mEq/día o, como mucho, de moderada utilidad.

Tabla 59. Análisis de la ingesta de sodio en orina de 24 horas mediante una muestra de orina aislada mediante los métodos de Tanaka, Kawasaki y Danish.

Test	Tanaka	Kawasaki	Danish
<b>Muestras</b>	304	325	320
<b>CCI (acuerdo)</b>	0,41 (CI 95% 0,31-0,50)	0,37 (CI 95% 0,10-0,57)	0,41 (CI 95% 0,26-0,53)
<b>CCI (consistencia)</b>	0,41 (CI 95% 0,31-0,50)	0,47 (CI 95% 0,39-0,56)	0,45 (CI 95% 0,36-0,53)
<b>Bland-Altman mEq/d</b>	0,38 (CI 95% -110,9 a 111-6)	44,5 (CI 95% -76,3 a 165,33)	23,4 (CI 95% -82,2 a 129)
<b>Exactitud para 100 mEq/d</b>			
<b>Curva ROC</b>	0,77 (CI 95% 0,70-0,83)	0,75 (CI 95% 0,69-0,81)	0,78 (CI 95% 0,72-0,83)
<b>Sensibilidad</b>	94,7 (CI 95% 91,0-96,8)	96,8 (CI 95% 93,8-98,3)	98,8 (CI 95% 96,5-99,6)
<b>Especificidad</b>	27,6 (CI 95% 17,8-40,2)	14,3 (CI 95% 7,9-24,3)	3,1 (CI 95% 0,8-10,5)
<b>Exactitud para 170 mEq/d</b>			
<b>Curva ROC</b>	0,70 (CI 95% 0,64-0,77)	0,70 (CI 95% 0,64-0,76)	0,71 (CI 95% 0,65-0,77)
<b>Sensibilidad</b>	49,0 (CI 95% 39,5-58,6)	77,1 (CI 95% 68,2-84,1)	69,2 (CI 95% 59,9-77,1)
<b>Especificidad</b>	80,8 (CI 95% 74,8-85,7)	48,6 (CI 95% 42,0-55,2)	64,1 (CI 95% 57,4-70,3)

\*Valoración de la ingesta de sodio mediante una muestra de orina aislada, precisión diagnóstica de la ecuaciones publicadas y desarrollo de una nueva ecuación.

Nuestro estudio demuestra que la probabilidad de tener un adecuado consumo de sal (consumo <100 mEq/día) cuando el resultado es mayor o menor de 100 mEq/día es de 1,8 veces que la de tener un consumo mayor y 3 veces de ser menor. Este valor generaría cambios pequeños aunque, debido a la alta prevalencia de consumo superior, se consideraría importante ya que clasificaría a los pacientes con una dieta adecuada. En cambio el cociente de probabilidad positivo para consumos de >150 mEq/día, es realmente adecuado y alto, es decir, que tener un valor de >150 mEq/día es 10 veces más probable que el no tenerlo. Este resultado es casi definitivo para clasificar a ese paciente como de alto consumo de sodio.

#### **Resumen tercera fase:**

- Se ha desarrollado un nuevo modelo predictivo, en población hipertensa (grupo de importancia), representativa de la población Española, para estimar el consumo de sodio a través de una muestra de orina de aislada, cuya reproducibilidad,

concordancia y validez son adecuadas.

- Se describe la posible utilidad clínica que puede significar su uso para la detección de pacientes con consumo alto de sodio, realizar un mejor control de la ingesta de sodio, se comenta como el uso de medidas repetidas incrementa la precisión.
- Se ha realizado la validación del modelo en una muestra diferente y se demuestra que es adecuada, con una variación mínima y menor del 10% del cociente R2.

## **LIMITACIONES.**

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones:

Primero. Este estudio se basa en estimar la ingesta de sodio en orina de 24 horas mediante una muestra aislada de orina, principalmente durante la mañana, después de la finalizar la recolección de la orina de 24 horas. Esta muestra se recogió en diferentes centros de salud, con un protocolo y método estandarizado y procesadas en el mismo laboratorio central. Los patrones de dieta, probablemente, sean muy semejantes, aunque no podemos asegurar esto ya que nuestro estudio no evaluaba la dieta, o la medición por encuesta de la cantidad de sodio ingerida diariamente. Sin embargo, hemos procurado realizar los test a lo largo de todo un año, en la consulta habitual de hipertensión. De esta manera, los pacientes seguirían su dieta habitual.

Segundo. El uso de métodos de regresión es mejor que el método aritmético o el uso de la estimación de la creatinina para normalizar la muestra. La creatinina, como el más importante índice de referencia, puede ser influenciada por la edad, sexo, raza, talla y peso, dieta y ejercicio. Estudios como el INTERSALT utilizan la creatinina y no la estimada, ya que esta podría ser un sesgo para sobrestimar la ingesta en pacientes de mayor edad al introducir una mayor prevalencia de insuficiencia renal.

Tercero. La generalización de nuestra ecuación puede no ser aplicable en poblaciones diferentes a la nuestra. La ecuación utilizada es aplicable a población española y, quizá, en buen grado población mediterránea. Ha quedado demostrado previamente que ecuaciones o métodos como el de Tanaka o Kawasaki no son del todo aplicables a poblaciones diferentes como la de nueva Zelanda, Portugal, Reino Unido o Italia (85,132,134). Se recomienda, por tanto la calibración de las diferentes ecuaciones

con la orina de 24 horas para evaluar diferentes poblaciones y subgrupos. Ecuaciones como la utilizada en INTERSALT que conglomeran una vasta muestra de diferentes poblaciones, tiende a tener una buena estimación (regresión a la media). Sin embargo, el uso del valor del potasio y el sodio en la misma ecuación implicaría usar otro parámetro más. La demostración en estudios previos de una gran colinealidad entre estas dos variables (sodio y Potasio), sugieren que su uso conjunto no es recomendable (167). Además, la fórmula usada en INTERSALT incluye la ingesta de potasio, que puede ser apropiada en poblaciones con patrones dietéticos similares pero no en poblaciones internacionales, en las que las fuentes de potasio y sodio y su relación pueden variar (12).

Cuarto. La validación interna se llevo a cabo con la misma población, por lo que existe un riesgo de sobre ajuste. El modelo estimado tiene un mejor rendimiento en ésta. Sin embargo, creemos que el diseño, la población a la que está dirigida y el análisis exhaustivo de nuestra ecuación justifican su desarrollo. Bien puede validarse y ajustarse a diferentes poblaciones en futuros estudios.

Quinto. La recolección de orina durante 24 horas es el método más confiable para estimar el consumo diario de sal y se considera como el *patrón oro* para las encuestas de población (12). Sin embargo, cuando se aplica al uso clínico tiene los siguientes cuatro inconvenientes: (i) Es una prueba inconveniente (demanda tiempo e incómoda) y muchos pacientes se niegan a realizarla. (ii) La recolección completa y precisa de orina durante 24 horas no es fácil. (iii) No existe un método objetivo para evaluar la integridad de la recolección. (iiii) Existe una variación sustancial día a día de la ingesta de sal en la dieta que puede llegar a ser de 25% (106).

La velocidad de la excreción de sodio por día no es constante, que puede cambiar de acuerdo a la posición, dieta, ejercicio, factores hemodinámicas. Además, es imposible medir la cantidad de excreción extra renal como la que se encuentra en las heces y el sudor. El asumir que la ingesta total es la medida en orina de 24 horas no sería del todo cierto. Por otro lado, queda claro que es posible estimar su consumo con una muestra aislada. Si ciertamente existe una gran variabilidad en la ingesta diaria para estimar el consumo de sodio, la variabilidad se muestra igualmente con la orina de 24 horas y creemos que puede corregirse con el estudio repetido de la excreción durante varios días. Obviamente, el procedimiento resulta mucho más sencillo, barato y factible si se lleva a cabo con muestras aisladas que con orina de 24 horas. La muestra de orina aislada puede superar una serie de errores inherentes a la recolección de la orina de 24 horas como las bajas tasas de respuesta, la molestias del método y la recolección inexacta.

Sexto. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen poliuria nocturna debida a la natriuresis durante la noche, por lo que se ha sugerido que la excreción de sodio es mayor durante la noche que en el día. En nuestro estudio hemos incluido pacientes con un filtrado glomerular menor de  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , pero no hemos encontrado diferencia en los modelos de regresión. En estudios previos se ha demostrado que la estimación de la ingesta no se altera en estos pacientes (98,128,131).

## **CONCLUSIONES GENERALES.**

Después de la exposición de resultados y su discusión, consideramos que las conclusiones que se pueden derivar de este estudio son:

El consumo estimado de sodio en nuestra comarca se puede considerar elevado y se encuentra por encima de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, el consumo es menor que la media comunicada en estudios de la población general de España en población general.

Hemos desarrollado un modelo predictivo para estimar la ingesta de sodio a través de una muestra de orina aislada tomada en cualquier momento (principalmente segunda orina del día), en una población hipertensa, que representa las de mayor interés en cuanto respecta al manejo del consumo de sodio. Así mismo hemos validado nuestro modelo en una muestra aleatoria diferente de la inicial, demostrando su fiabilidad. Además, hemos demostrado que la reproducibilidad, concordancia, validez y utilidad clínica de nuestro modelo es adecuado para población hipertensa española.

Cabe mencionar que este método resulta más conveniente que el de la recolección de orina de 24 horas, por su facilidad, conveniencia, menor carga de trabajo, posibilidad de repetir de forma rutinaria, bajo coste y posible aplicación no solo en el campo clínico sino también a nivel epidemiológico. Tal es así que se puede monitorizar el consumo de sodio del paciente, permitiendo tomar decisiones acerca del consumo de sal y prevenir así como aconsejar una ingesta adecuada.

Nuestro método simplificado, facilitaría el poder estimar la proporción de la

población con ingesta de sodio por encima de las recomendaciones generales. Por otro lado, nos permitiría monitorizar la efectividad de las medidas de salud pública con el objetivo de reducir la excesiva ingesta de sodio y así contribuir de manera decisiva en la prevención de la hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, y por tanto mejorar finalmente la calidad de vida de los pacientes.

Como reflexión final, destacamos que el error potencial introducido por las tasas de respuesta bajas y el error de recolección de la orina de 24 horas debe sopesarse frente a la posible menor precisión de la recolección de orina puntual. Subsecuentes estudios podrán evaluar y validar el uso de nuestra ecuación en diferentes poblaciones y situaciones clínicas, como aquellas poblaciones en las que el consumo de sal representa uno de los pilares fundamentales del tratamiento como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal, hipertensión arterial, síndrome nefrótico, insuficiencia hepática, entre otros.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. 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*. 2013;346:f1326.
2. Elliott P. Observational studies of salt and blood pressure. *Hypertension*. enero de 1991;17(1 Suppl):I3-8.
3. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
4. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure : a critical review of current scientific evidence. *Hypertension*. abril de 2000;35(4):858-63.
5. Cook NR. Salt intake, blood pressure and clinical outcomes. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. mayo de 2008;17(3):310-4.
6. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 4 de enero de 2001;344(1):3-10.
7. 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.
8. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc*. 22 de mayo de 1996;275(20):1590-7.
9. 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*. octubre de 1989;3(5):323-30.
10. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala N-B, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567.
11. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 28 de abril de 2007;334(7599):885-8.
12. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol*. 1 de junio de 2009;38(3):791-813.

13. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens.* febrero de 1992;6(1):23-5.
14. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr Edinb Scotl.* agosto de 2012;31(4):489-98.
15. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Salt and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* febrero de 2009;19(2):123-8.
16. Timio F, Kerry SM, Anson KM, Eastwood JB, Cappuccio FP. Calcium urolithiasis, blood pressure and salt intake. *Blood Press.* 2003;12(2):122-7.
17. Damasio PCG, Amaro CRPR, Cunha NB, Pichutte AC, Goldberg J, Padovani CR, et al. The role of salt abuse on risk for hypercalciuria. *Nutr J.* 2011;10:3.
18. Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest.* abril de 2013;143(4):978-83.
19. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, et al. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* septiembre de 2008;23(9):1477-85.
20. Cohen AJ, Roe FJ. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* marzo de 2000;38(2-3):237-53.
21. Ritz E, Koleganova N, Piecha G. Role of sodium intake in the progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found.* enero de 2009;19(1):61-2.
22. Boero R, Pignataro A, Quarello F. Salt intake and kidney disease. *J Nephrol.* junio de 2002;15(3):225-9.
23. Weir MR, Fink JC. Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* enero de 2005;45(1):176-88.
24. Bakris GL, Smith A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. *Ann Intern Med.* 1 de agosto de 1996;125(3):201-4.
25. 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.* noviembre de 2012;66(11):1214-8.
26. Parmer RJ, Stone RA, Cervenka JH. Renal hemodynamics in essential hypertension. Racial differences in response to changes in dietary sodium. *Hypertension.* diciembre de 1994;24(6):752-7.

27. Schiffl H, Küchle C, Lang S. Dietary salt, intracellular ion homeostasis and hypertension secondary to early-stage kidney disease. *Miner Electrolyte Metab.* 1996;22(1-3):178-81.
28. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, Brown J, Gossa W, Bakris GL, et al. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2006;26(3):268-75.
29. Hermansen K. Diet, blood pressure and hypertension. *Br J Nutr.* marzo de 2000;83 Suppl 1:S113-9.
30. Schröder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative Mediterranean population. *Eur J Nutr.* agosto de 2002;41(4):161-7.
31. Lin P-H, Appel LJ, Funk K, Craddick S, Chen C, Elmer P, et al. The PREMIER intervention helps participants follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension dietary pattern and the current Dietary Reference Intakes recommendations. *J Am Diet Assoc.* septiembre de 2007;107(9):1541-51.
32. O'Shaughnessy KM. Role of diet in hypertension management. *Curr Hypertens Rep.* agosto de 2006;8(4):292-7.
33. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 17 de abril de 1997;336(16):1117-24.
34. Fleet JC. DASH without the dash (of salt) can lower blood pressure. *Nutr Rev.* septiembre de 2001;59(9):291-3.
35. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension.* julio de 1991;18(1):67-71.
36. Rodriguez BL, Labarthe DR, Huang B, Lopez-Gomez J. Rise of blood pressure with age. New evidence of population differences. *Hypertension.* diciembre de 1994;24(6):779-85.
37. Geleijnse JM, Witteman JC, Bak AA, Breeijen JH den, Grobbee DE. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ.* 13 de agosto de 1994;309(6952):436-40.
38. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 10 de abril de 1995;155(7):701-9.
39. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz Troca JJ, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension.* diciembre de 1998;32(6):998-1002.

40. Kuriyama S, Tomonari H, Ohtsuka Y, Yamagishi H, Ohkido I, Hosoya T. [Salt intake and the progression of chronic renal diseases]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2003;45(8):751-8.
41. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, Colucci G, Bisesti V, Russo D, et al. Renal adaptation to dietary sodium restriction in moderate renal failure resulting from chronic glomerular disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. febrero de 1996;7(2):306-13.
42. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension*. agosto de 2005;46(2):308-12.
43. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med*. 20 de agosto de 1992;327(8):543-7.
44. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. junio de 2008;51(6):1403-19.
45. Smith-Spangler CM, Juusola JL, Enns EA, Owens DK, Garber AM. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 20 de abril de 2010;152(8):481-7, W170-3.
46. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 18 de febrero de 2010;362(7):590-9.
47. WHO | Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases [Internet]. WHO. [citado 11 de octubre de 2013]. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_916/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_916/en/)
48. WHO | Guideline: Sodium intake for adults and children [Internet]. WHO. [citado 11 de octubre de 2013]. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium\\_intake/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake/en/index.html)
49. McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr*. 30 de abril de 2011;2(3):293-4.
50. Kawano Y, Ando K, Matsuura H, Tsuchihashi T, Fujita T, Ueshima H, et al. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (1) Rationale for salt restriction and salt-restriction target level for the management of hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. octubre de 2007;30(10):879-86.

51. Aecosan - Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. [citado 5 de agosto de 2017]. Disponible en: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/plan\\_consumo\\_sal.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/plan_consumo_sal.htm)
52. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA*. 4 de mayo de 2011;305(17):1777-85.
53. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*. 4 de marzo de 2014;129(9):981-9.
54. 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 junio de 2013;177(11):1180-92.
55. Capita R, Alonso-Calleja C. Intake of nutrients associated with an increased risk of cardiovascular disease in a Spanish population. *Int J Food Sci Nutr*. enero de 2003;54(1):57-75.
56. Ortega RM, López-Sobaler AM, Ballesteros JM, Pérez-Farinós N, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, et al. Estimation of salt intake by 24 horas urinary sodium excretion in a representative sample of Spanish adults. *Br J Nutr*. marzo de 2011;105(5):787-94.
57. Campillo JE, Pérez G, Rodríguez A, Torres MD. Vitamins and mineral intake in elderly people from Extremadura. *J Nutr Health Aging*. 2002;6(1):55-6.
58. Perry I, Browne G, Loughrey M, Harrington J, Lutomski J, Fitzgerald A. Dietary salt intake and related risk factors in the Irish population. A report for Safefood Ireland. 2010;
59. Palar K, Sturm R. Potential societal savings from reduced sodium consumption in the U.S. adult population. *Am J Health Promot AJHP*. octubre de 2009;24(1):49-57.
60. Cappuccio FP, Capewell S, Lincoln P, McPherson K. Policy options to reduce population salt intake. *BMJ*. 11 de agosto de 2011;343:d4995.
61. Barton P, Andronis L, Briggs A, McPherson K, Capewell S. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ*. 28 de julio de 2011;343:d4044.
62. Nghiem N, Blakely T, Cobiac LJ, Cleghorn CL, Wilson N. The health gains and cost savings of dietary salt reduction interventions, with equity and age distributional aspects. *BMC Public Health*. 23 de 2016;16:423.
63. Colin-Ramirez E, McAlister FA, Zheng Y, Sharma S, Armstrong PW, Ezekowitz JA. The long-term effects of dietary sodium restriction on clinical outcomes in patients with heart failure. The SODIUM-HF (Study of Dietary

- Intervention Under 100 mmol in Heart Failure): a pilot study. *Am Heart J*. febrero de 2015;169(2):274-81.e1.
64. Choi HM, Lee K-B, Kim H, Hyun YY. Sodium excretion and health-related quality of life: the results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Eur J Clin Nutr*. 30 de enero de 2018;
  65. Lorenzo AB, Sobrino PS. Efectividad de las modificaciones de estilo de vida sobre el control de la presión arterial en pacientes hipertensos. *Farm Comunitarios*. 2016;8(3):12-7.
  66. Schachter J, Harper PH, Radin ME, Caggiula AW, McDonald RH, Diven WF. Comparison of sodium and potassium intake with excretion. *Hypertension*. octubre de 1980;2(5):695-9.
  67. Pietinen P, Tanskanen A, Tuomilehto J. Assessment of sodium intake by a short dietary questionnaire. *Scand J Soc Med*. 1982;10(3):105-12.
  68. Bentley B. A review of methods to measure dietary sodium intake. *J Cardiovasc Nurs*. febrero de 2006;21(1):63-7.
  69. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr*. agosto de 1991;10(4):383-93.
  70. Legetic B, Campbell N. Reducing salt intake in the Americas: Pan American Health Organization actions. *J Health Commun*. agosto de 2011;16 Suppl 2:37-48.
  71. Strategies to Reduce Sodium Intake in the United States [Internet]. Institute of Medicine. [citado 14 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Strategies-to-Reduce-Sodium-Intake-in-the-United-States.aspx>
  72. Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS. Estimating dietary sodium intake in individuals receiving a randomly fluctuating intake. *Hypertension*. diciembre de 1982;4(6):805-8.
  73. Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol*. agosto de 2004;31(8):1557-9.
  74. Mann SJ, Gerber LM. Estimation of 24-h sodium excretion from a spot urine sample using chloride and creatinine dipsticks. *Am J Hypertens*. julio de 2010;23(7):743-8.
  75. 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.

76. Kamata K, Tochikubo O. Estimation of 24-h urinary sodium excretion using lean body mass and overnight urine collected by a pipe-sampling method. *J Hypertens.* noviembre de 2002;20(11):2191-7.
77. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 horas urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* enero de 1993;20(1):7-14.
78. Liu K, Dyer AR, Cooper RS, Stamler R, Stamler J. Can overnight urine replace 24-hour urine collection to asses salt intake? *Hypertension.* octubre de 1979;1(5):529-36.
79. Tsai TJ, Chen YM, Hsieh BS, Chen WY. Comparison between spot urine and overnight urine in the estimation of 24-hour excretion of urine protein, sodium and kallikrein. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* agosto de 1991;90(8):755-9.
80. Knuiman JT, van Poppel G, Burema J, van der Heijden L, Hautvast JG. Multiple overnight urine collections may be used for estimating the excretion of electrolytes and creatinine. *Clin Chem.* enero de 1988;34(1):135-8.
81. Kawano Y, Kawasaki T, Kawazoe N, Abe I, Uezono K, Ueno M, et al. Circadian variations of urinary dopamine, norepinephrine, epinephrine and sodium in normotensive and hypertensive subjects. *Nephron.* 1990;55(3):277-82.
82. Pietinen PI, Findley TW, Clausen JD, Finnerty FA Jr, Altschul AM. Studies in community nutrition: estimation of sodium output. *Prev Med.* septiembre de 1976;5(3):400-7.
83. Dyer AR, Stamler R, Grimm R, Stamler J, Berman R, Gosch FC, et al. Do hypertensive patients have a different diurnal pattern of electrolyte excretion? *Hypertension.* octubre de 1987;10(4):417-24.
84. Milne FJ, Gear JS, Laidley L, Ritchie M, Schultz E. Spot urinary electrolyte concentrations and 24 horasour excretion. *Lancet.* 22 de noviembre de 1980;2(8204):1135.
85. Ji C, Miller MA, Venezia A, Strazzullo P, Cappuccio FP. Comparisons of spot vs 24-h urine samples for estimating population salt intake: Validation study in two independent samples of adults in Britain and Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 9 de octubre de 2013;
86. Pollack H. Creatinine excretion as index for estimating urinary excretion of micronutrients or their metabolic end products. *Am J Clin Nutr.* julio de 1970;23(7):865-7.
87. Bleiler RE, Schedl HP. Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med.* junio de 1962;59:945-55.

88. Lykken GI, Jacob RA, Munoz JM, Sandstead HH. A mathematical model of creatine metabolism in normal males--comparison between theory and experiment. *Am J Clin Nutr.* diciembre de 1980;33(12):2674-85.
89. Bingham SA, Cummings JH. The use of creatinine output as a check on the completeness of 24-hour urine collections. *Hum Nutr Clin Nutr.* septiembre de 1985;39(5):343-53.
90. Cummins RO, Shaper AG, Walker M. Methodological problems with estimation of salt intake. *Lancet.* 20 de junio de 1981;1(8234):1373-4.
91. Mattix HJ, Hsu C, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol JASN.* abril de 2002;13(4):1034-9.
92. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* junio de 2002;39(6):1183-9.
93. Webster J, Garrow JS. Creatinine excretion over 24 hours as a measure of body composition or of completeness of urine collection. *Hum Nutr Clin Nutr.* marzo de 1985;39(2):101-6.
94. Edwards OM, Bayliss RI, Millen S. Urinary creatinine excretion as an index of the completeness of 24-hour urine collections. *Lancet.* 29 de noviembre de 1969;2(7631):1165-6.
95. Calles-Escandon J, Cunningham JJ, Snyder P, Jacob R, Huszar G, Loke J, et al. Influence of exercise on urea, creatinine, and 3-methylhistidine excretion in normal human subjects. *Am J Physiol.* abril de 1984;246(4 Pt 1):E334-8.
96. Mayersohn M, Conrad KA, Achari R. The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol.* febrero de 1983;15(2):227-30.
97. 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.
98. 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.* 8 de junio de 2012;13(1):36.
99. Luft FC, Aronoff GR, Sloan RS, Fineberg NS, Miller JZ, Free AH. The efficacy of quantitative and qualitative chloride titrators in the estimation of human salt intake. *Klin Wochenschr.* 15 de enero de 1985;63(2):62-7.
100. Yamasue K, Tochikubo O, Kono E, Maeda H. Self-monitoring of home blood pressure with estimation of daily salt intake using a new electrical device. *J Hum Hypertens.* agosto de 2006;20(8):593-8.

101. Yasutake K, Sawano K, Shono N, Tsuchihashi T. Validation of a self-monitoring device for estimating 24-hour urinary salt excretion. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(1):25-31.
102. Yamori Y, Kihara M, Fujikawa J, Soh Y, Nara Y, Ohtaka M, et al. Dietary risk factors of stroke and hypertension in Japan -- Part 1: Methodological assessment of urinalysis for dietary salt and protein intakes. *Jpn Circ J.* septiembre de 1982;46(9):933-8.
103. Liu LS, Zheng DY, Lai SH, Wang GQ, Zhang YL. Variability in 24-hour urine sodium excretion in Chinese adults. *Chin Med J (Engl).* mayo de 1986;99(5):424-6.
104. Pan WH, Chen JY, Chen YC, Tsai WY. Diurnal electrolyte excretion pattern affects estimates of electrolyte status based on 24-hour, half-day, and overnight urine. *Chin J Physiol.* 1994;37(1):49-53.
105. Liu LS, Zheng DY, Jin L, Liao YL, Liu K, Stamler J. Variability of urinary sodium and potassium excretion in north Chinese men. *J Hypertens.* junio de 1987;5(3):331-5.
106. Kawasaki T, Ueno M, Uezono K, Kawazoe N, Nakamuta S, Ueda K, et al. Average urinary excretion of sodium in 24 hours can be estimated from a spot-urine specimen. *Jpn Circ J.* septiembre de 1982;46(9):948-53.
107. Wolf JP, Henriot MT, Nguyen NU, Dumoulin G, Laroze M, Berthelay S. Expression of plasma renin activity in terms of urinary sodium excretion and posture in normal subjects on free sodium intake. *Renal Physiol.* 1984;7(4):237-42.
108. Costa E de A, Rose G, Klein CH, Achutti AC. Diastolic pressure as an index of salt sensitivity. *J Hum Hypertens.* septiembre de 1994;8(9):703-9.
109. Ilich JZ, Blanuša M, Orlić ŽC, Orct T, Kostial K. Comparison of calcium, magnesium, sodium, potassium, zinc, and creatinine concentration in 24-h and spot urine samples in women. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 1 de enero de 2009 [citado 10 de agosto de 2013];47(2). Disponible en: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2009.47.issue-2/cclm.2009.039/cclm.2009.039.xml>
110. Kawasaki T, Uezono K, Itoh K, Ueno M. Prediction of 24-hour urinary creatinine excretion from age, body weight and height of an individual and its application. *Nihon Kōshū Eisei Zasshi Jpn J Public Health.* agosto de 1991;38(8):567-74.
111. Toft U, Cerqueira C, Andreasen AH, Thuesen BH, Laurberg P, Ovesen L, et al. Estimating salt intake in a Caucasian population: can spot urine substitute 24-hour urine samples? *Eur J Prev Cardiol.* 4 de abril de 2013;
112. 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.
113. Surveillance of dietary habits of the population with regard to cardiovascular diseases: Validity and reproducibility of methods [Internet]. Wageningen UR. [citado 19 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.wageningenur.nl/en/Publication-details.htm?publicationId=publication-way-3739323937>
  114. Mage DT, Allen RH, Kodali A. Creatinine corrections for estimating children's and adult's pesticide intake doses in equilibrium with urinary pesticide and creatinine concentrations. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* julio de 2008;18(4):360-8.
  115. Doménech J, Navarro J. Regresión lineal múltiple con predictores cuantitativos y categóricos. En: 6<sup>a</sup> ed. Barcelona: Signo; 2011. p. 165-220.
  116. Mallows CL. Some Comments on C p. *Technometrics.* 1 de noviembre de 1973;15(4):661-75.
  117. Akaike H. A new look at the statistical model identification. En: *Automatic Control, IEEE Transactions on.* 1974. p. 716-23.
  118. Delgado M, Llorca J, Doménech J. Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos. En: 5<sup>a</sup> ed. Barcelona: Signo; 2012. p. 7-117.
  119. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 8 de febrero de 1986;1(8476):307-10.
  120. Luiz RR, Costa AJL, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol.* octubre de 2003;56(10):963-7.
  121. DeMaria AN. Clinical investigation...an impending crisis? *J Am Coll Cardiol.* 4 de junio de 2003;41(11):2100-1.
  122. Lader EW, Cannon CP, Ohman EM, Newby LK, Sulmasy DP, Barst RJ, et al. The clinician as investigator: participating in clinical trials in the practice setting. *Circulation.* 1 de junio de 2004;109(21):2672-9.
  123. Lemoine NR. The clinician-scientist: a rare breed under threat in a hostile environment. *Dis Model Mech.* 1 de julio de 2008;1(1):12-4.
  124. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.* 1 de junio de 2016;69(06):572-8.
  125. Caro L, L J, Roca R, C G, Moreno A, J F, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clínica.* :653-61.

126. Group TSR. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 2015;373(22):2103-16.
127. 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.
128. Imai E, Yasuda Y, Horio M, Shibata K, Kato S, Mizutani Y, et al. Validation of the equations for estimating daily sodium excretion from spot urine in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. diciembre de 2011;15(6):861-7.
129. Peng Y, Li W, Wang Y, Chen H, Bo J, Wang X, et al. Validation and Assessment of Three Methods to Estimate 24-h Urinary Sodium Excretion from Spot Urine Samples in Chinese Adults. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149655.
130. Rhee M-Y, Kim J-H, Shin S-J, Gu N, Nah D-Y, Park J-H, et al. Estimating 24-Hour urine sodium from multiple spot urine samples. *J Clin Hypertens*. 1 de abril de 2017;19(4):431-8.
131. Koo HS, Kim YC, Ahn SY, Oh SW, Kim S, Chin HJ, et al. Estimating 24-hour urine sodium level with spot urine sodium and creatinine. *J Korean Med Sci*. septiembre de 2014;29 Suppl 2:S97-102.
132. McLean R, Williams S, Mann J. Monitoring population sodium intake using spot urine samples: validation in a New Zealand population. *J Hum Hypertens*. noviembre de 2014;28(11):657-62.
133. Han W, Sun N, Chen Y, Wang H, Xi Y, Ma Z. Validation of the Spot Urine in Evaluating 24-Hour Sodium Excretion in Chinese Hypertension Patients. *Am J Hypertens*. 1 de noviembre de 2015;28(11):1368-75.
134. Polonia J, Lobo MF, Martins L, Pinto F, Nazare J. Estimation of populational 24-h urinary sodium and potassium excretion from spot urine samples: evaluation of four formulas in a large national representative population. *J Hypertens*. 2017;35(3):477-86.
135. 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*. 18 de septiembre de 2013;
136. Joint Health Surveys Unit 9th October 2006 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. [Internet]. [citado 9 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20101210070224/http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/englandsodiumreport.pdf>
137. Kawamura M, Ohmoto A, Hashimoto T, Yagami F, Owada M, Sugawara T. Second morning urine method is superior to the casual urine method for

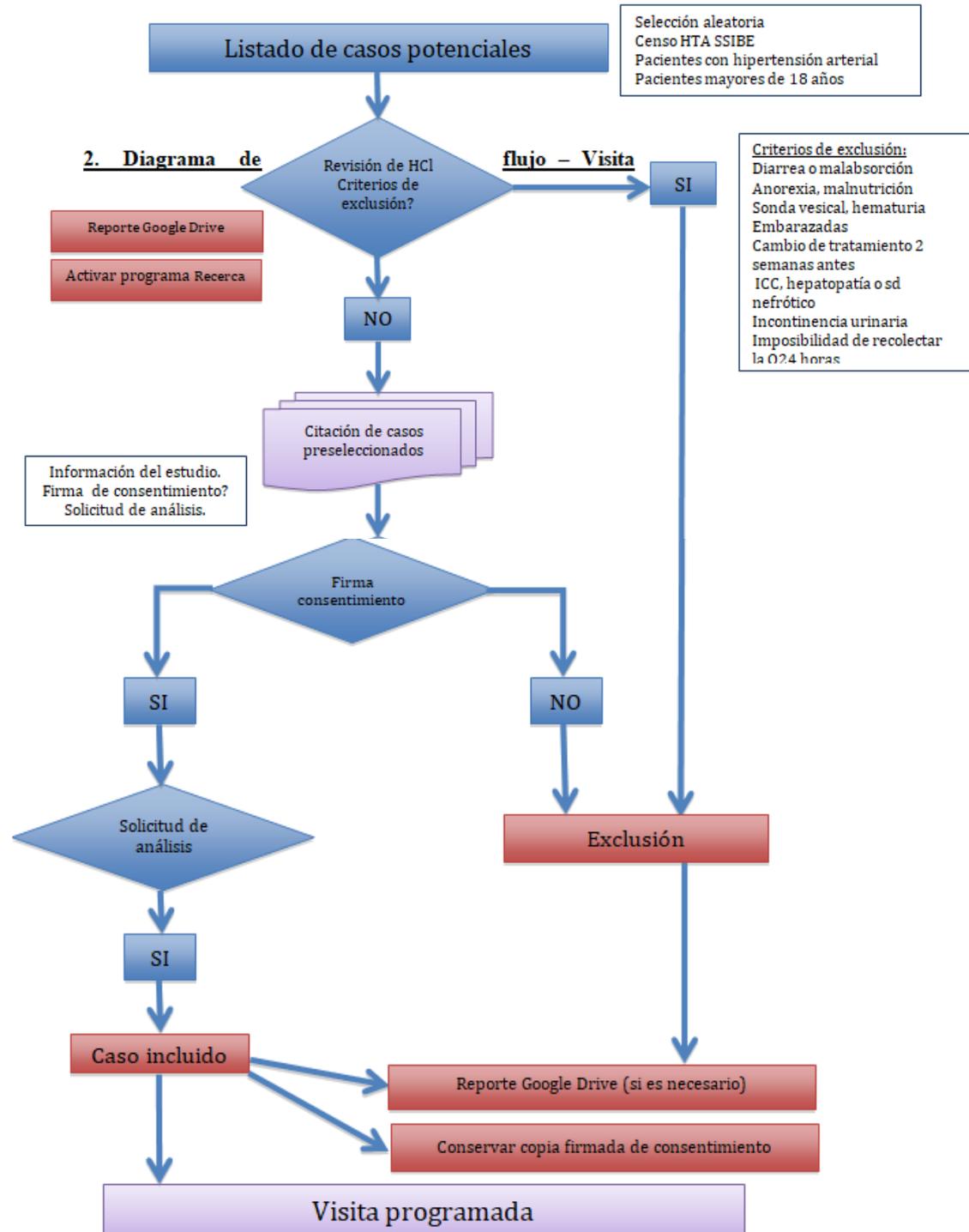
- estimating daily salt intake in patients with hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* junio de 2012;35(6):611-6.
138. Mizéhoun-Adissoda C, Houehanou C, Chianéa T, Dalmay F, Bigot A, Preux P-M, et al. Estimation of Daily Sodium and Potassium Excretion Using Spot Urine and 24-Hour Urine Samples in a Black Population (Benin). *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* julio de 2016;18(7):634-40.
  139. Zhou BF, Stamler J, Dennis B, Moag-Stahlberg A, Okuda N, Robertson C, et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. *J Hum Hypertens.* septiembre de 2003;17(9):623-30.
  140. Laatikainen T, Pietinen P, Valsta L, Sundvall J, Reinivuo H, Tuomilehto J. Sodium in the Finnish diet: 20-year trends in urinary sodium excretion among the adult population. *Eur J Clin Nutr.* agosto de 2006;60(8):965-70.
  141. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 30 de julio de 1988;297(6644):319-28.
  142. Bernstein AM, Willett WC. Trends in 24-h urinary sodium excretion in the United States, 1957-2003: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* noviembre de 2010;92(5):1172-80.
  143. 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 Pública.* octubre de 2012;32(4):307-15.
  144. Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, Rauh M, Goller U, Basner M, et al. Agreement Between 24-Hour Salt Ingestion and Sodium Excretion in a Controlled Environment Novelty and Significance. *Hypertension.* 1 de octubre de 2015;66(4):850-7.
  145. 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.
  146. Watson RL, Langford HG. Usefulness of overnight urines in population groups. Pilot studies of sodium, potassium, and calcium excretion. *Am J Clin Nutr.* marzo de 1970;23(3):290-304.
  147. Dyer AR, Martin GJ, Burton WN, Levin M, Stamler J. Blood pressure and diurnal variation in sodium, potassium, and water excretion. *J Hum Hypertens.* junio de 1998;12(6):363-71.
  148. 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.

149. Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension*. octubre de 2006;48(4):527-33.
150. Kawamura M, Kusano Y, Takahashi T, Owada M, Sugawara T. Effectiveness of a Spot Urine Method in Evaluating Daily Salt Intake in Hypertensive Patients Taking Oral Antihypertensive Drugs. *Hypertens Res*. junio de 2006;29(6):397-402.
151. Iwahori T, Ueshima H, Torii S, Saito Y, Fujiyoshi A, Ohkubo T, et al. Four to seven random casual urine specimens are sufficient to estimate 24-h urinary sodium/potassium ratio in individuals with high blood pressure. *J Hum Hypertens*. mayo de 2016;30(5):328-34.
152. Liu K, Cooper R, McKeever J, McKeever P, Byington R, Soltero I, et al. Assessment of the association between habitual salt intake and high blood pressure: methodological problems. *Am J Epidemiol*. agosto de 1979;110(2):219-26.
153. Liu K, Stamler J. Assessment of sodium intake in epidemiological studies on blood pressure. *Ann Clin Res*. 1984;16 Suppl 43:49-54.
154. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Deepak S, Block D, Block G. Food intake characteristics of hemodialysis patients as obtained by food frequency questionnaire. *J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found*. enero de 2002;12(1):17-31.
155. Taylor EN, Curhan GC. Body size and 24-hour urine composition. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. diciembre de 2006;48(6):905-15.
156. Venezia A, Barba G, Russo O, Capasso C, De Luca V, Farinaro E, et al. Dietary sodium intake in a sample of adult male population in southern Italy: results of the Olivetti Heart Study. *Eur J Clin Nutr*. mayo de 2010;64(5):518-24.
157. Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, Barba G, Siani A, Iacone R, et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens*. agosto de 2006;24(8):1633-9.
158. Bellisle F, France B. Experimental studies of food choices and palatability responses in European subjects exposed to the Umami taste. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 1:376-9.
159. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*. 23 de noviembre de 2011;306(20):2229-38.
160. Iimura O, Shimamoto K. Efficacy and mode of action of manidipine: a new calcium antagonist. *Am Heart J*. febrero de 1993;125(2 Pt 2):635-41.
161. Ramirez G, Ganguly A, Brueggemeyer CD. Acute effect of captopril on aldosterone secretory responses to endogenous or exogenous adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. enero de 1988;66(1):46-50.

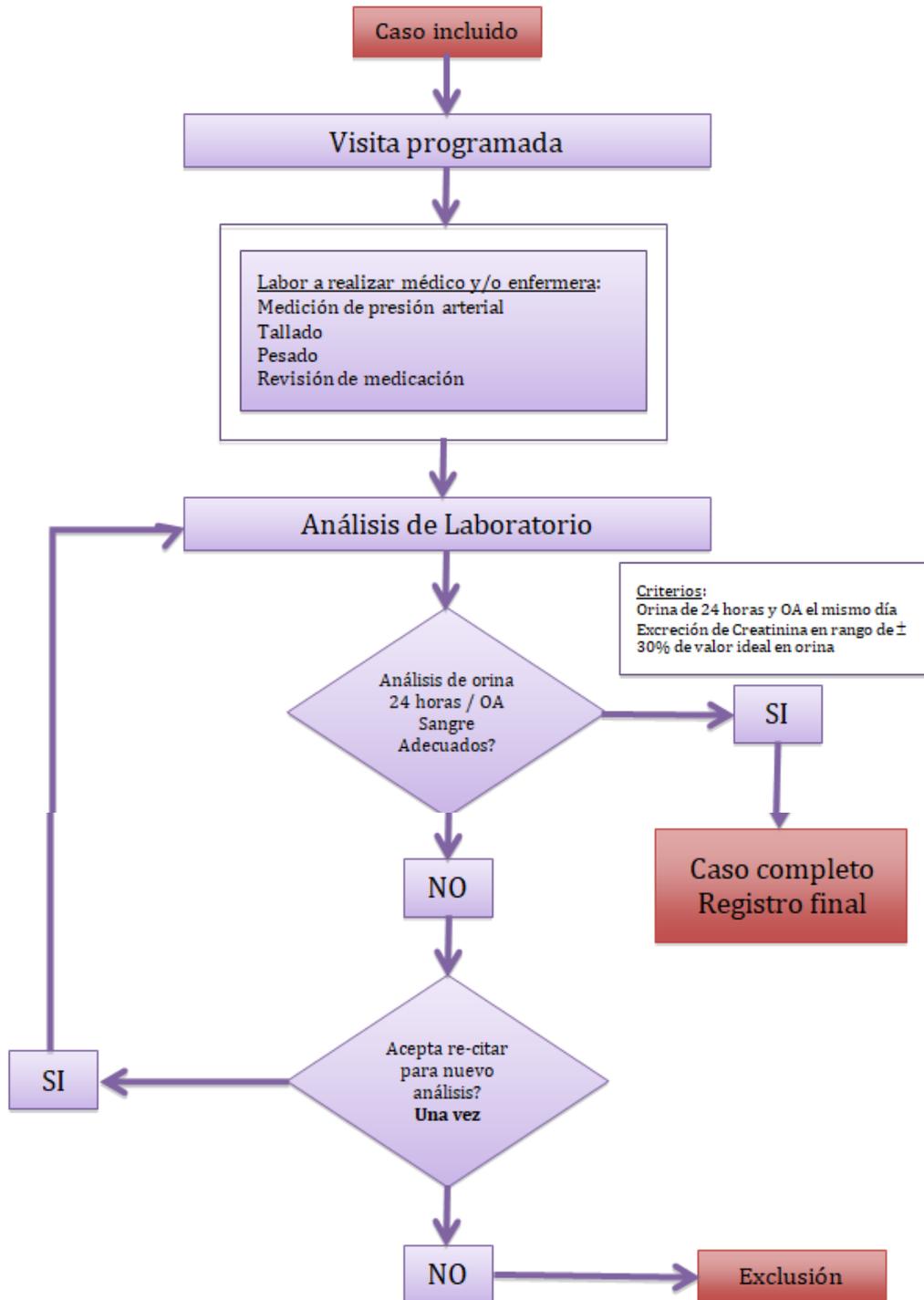
162. Fukuda M, Wakamatsu-Yamanaka T, Mizuno M, Miura T, Tomonari T, Kato Y, et al. Angiotensin receptor blockers shift the circadian rhythm of blood pressure by suppressing tubular sodium reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol*. noviembre de 2011;301(5):F953-7.
163. Kawamura M, Hashimoto T, Owada M, Sugawara T. The influence of posture on the estimation of daily salt intake by the second morning urine method. *Hypertens Res*. maig de 2010;33(5):505-10.
164. Bing RF, Thurston H, Swales JD. Salt intake and diuretic treatment of hypertension. *Lancet Lond Engl*. 21 de julio de 1979;2(8134):121-3.
165. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. marzo de 1977;33(1):159-74.
166. Anupraivan O, Domrongkitchaiporn S, Yamwong S, Tanomsup S, Sritara P. Threshold Effect of Urinary Sodium Excretion on Prevalence of Hypertension. *THAI HEART J*. 2011;24(1):36-43.
167. Espeland MA, Kumanyika S, Wilson AC, Reboussin DM, Easter L, Self M, et al. Statistical Issues in Analyzing 24-Hour Dietary Recall and 24-Hour Urine Collection Data for Sodium and Potassium Intakes. *Am J Epidemiol*. 15 de mayo de 2001;153(10):996-1006.

**ANEXOS.**

**1. Diagrama de flujo – Selección de casos.**



## 2. Diagrama de flujo – Visita programada.



### **3. Hoja de Información al paciente.**

#### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

---

Título del estudio: Desarrollo de un modelo predictivo para el cálculo de la ingesta de sal a través de una muestra de orina aislada frente a orina de 24 horas, en pacientes hipertensos.

Nos dirigimos a usted para invitarlo a participar, de forma voluntaria, en un estudio en personas que padecen **hipertensión arterial**. Queremos que reciba la información correcta y suficiente para que evalúe si quiere o no participar. Por favor, lea esta hoja con atención y nosotros aclararemos cualquier duda que le surja.

Es importante que sepa que no se le someterá a ningún nuevo tratamiento, ni prueba diagnóstica que sea diferente de las que se solicitan habitualmente. Todo su tratamiento se regirá como siempre según las guías actuales de práctica clínica. No obstante, la legislación española y los principios éticos de confidencialidad exigen que usted conozca los detalles del estudio y de su consentimiento a participar.

A continuación le informamos sobre las razones del estudio y de los aspectos más importantes:

#### **¿Cuál es su enfermedad?**

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de la presión arterial, siendo muy común en nuestra comunidad. Como consecuencia de ésta, se incrementan el número de infartos al corazón, cerebro e insuficiencia renal. Por ello es muy importante que sea controlada y también sus complicaciones.

#### **¿Por qué es necesario este estudio?**

El control de la hipertensión se relaciona con la cantidad de sal que Ud. toma, por lo que es importante conocer cuanto consume diariamente para poder guiarlo hacia una dieta adecuada y esperando una mejora de su control. El método actual es difícil y engorroso, por lo que nos hemos propuesto desarrollar un método más simple.

#### **¿Qué características deben reunir los pacientes que van a participar?**

Los pacientes que participen deben ser hipertensos. Además, es necesario que acudan a la consulta que se programará con su médico de cabecera para realizar un seguimiento adecuado. Se estima que participarán entre 1200-1.500 personas con hipertensión arterial del Baix Empordà.

#### **¿Objetivos del estudio y que pruebas diagnósticas se realizarán?**

El objetivo es desarrollar un método para calcular la ingesta de sal a través de la orina. Para participar en el estudio se hará un control habitual y le solicitaremos una muestra de orina de 24 horas, una muestra de orina simple, y un análisis de sangre. No se le someterá a ningún nuevo tratamiento que no esté autorizado por las autoridades médicas. La realización de otras pruebas y cambios en su tratamiento serán decisión de su médico, en función de lo que considere más adecuado.

Además de la visita programada, podrá tener lugar una segunda consulta para revisar los análisis o en caso de dudas acerca de las muestras o los datos proporcionados, si usted desea.

**¿Cuales son los beneficios o riesgos por participar en el estudio?**

Este estudio no comporta ningún riesgo ni beneficio especial para usted, ya que se limita a recoger los datos de su enfermedad aprovechando una consulta habitual. Sin embargo, con su participación contribuirá a mejorar el conocimiento de su enfermedad, lo que podría producir beneficios futuros a las personas que la padecen.

**¿Qué pasa si decide abandonar el estudio?**

Si decide participar en el estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá abandonarlo en cualquier momento. Por supuesto, aunque usted decida abandonar el estudio, seguirá recibiendo la misma atención sanitaria por parte de su médico.

**¿Cómo se asegura la confidencialidad de sus datos?**

Para la realización del estudio debemos saber algunos de sus datos médicos. La recogida y análisis de éstos se realizarán garantizando la estricta confidencialidad de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal.

**¿Con quién se debe contactar en caso de dudas o problemas que puedan surgir?**

En caso de necesitar más información o consultar cualquier duda que surja durante la realización del estudio, podrá ponerse en contacto con el Dr. Julio Chevarría Montesinos, a través del teléfono 972 609 226.

#### **4. Consentimiento informado del paciente.**

##### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

---

Título del estudio: Desarrollo de un modelo predictivo para el cálculo de la ingesta de sal a través de una muestra de orina aislada frente a orina de 24 horas, en pacientes hipertensos.

Yo, \_\_\_\_\_

(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado y:

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Enf. \_\_\_\_\_

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en mi asistencia médica.

De conformidad con lo que establece la L.O. 15/1999, del 13 Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004), declaro haber estado informado:

De la existencia de un fichero o tratamientos de datos de carácter personal, de la finalidad de su recogida y de los destinatarios de la información. De la identidad y dirección del responsable del fichero de datos. De la disponibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndome por escrito al titular del fichero de datos.

Y consiento que los datos clínicos referentes a mi enfermedad sean almacenados en un fichero automatizado, la información del cual podrá ser utilizado exclusivamente para finalidades científicas.

Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma del participante: \_\_\_\_\_  
(A rellenar por el participante)

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma del Dr./Enf.: \_\_\_\_\_

---

## 5. Propuesta costes de laboratorio del estudio.

### *Servei de Laboratori*

#### Manual de Procediments.- Assaigs Clínics/Estudis.

## **Estudi: ESTIMACIÓ DE LA INGESTA DE SODI**

Codi: As-EstimacioSodi Inici Doc: 27/I/14 Ult rev: Realitz: JMPrat Correcc:JMPrat

<b>Nom de l'estudi</b>	Desarrollo de un modelo predictivo para el cálculo de la ingesta de sal a través de una muestra de orina aislada frente a orina de 24 horas, en pacientes hipertensos.			
<b>Codi</b>				
<b>Promotor</b>				
<b>Investigador</b>	Julio Leonel Chavarría Montesinos - Nefroleg			
<b>Durada de l'estudi</b>	Mesos de Març 2014 a Juny del 2015			
<b>Descripció de l'estudi</b>	<p>La relació àmpliament demostrada de l'ingesta de sodio amb la hipertensió i les malalties associades fan necessari disposar d'un mètode senzill per valorar-la.</p> <p>L'estudi pretén desenvolupar un model matemàtic predictiu i estimatiu de l'ingesta de sodio calculat a partir d'una mostra d'orina aïllada.</p> <p>La formula predictiva es desenvoluparà relacionant els resultats de sodio en orina espontània i orina de 24/h.</p> <p>L'estudi es realitzarà amb pacients voluntaris i hipertensos del Baix Empordà escollits aleatòriament.</p>			
<b>Material subministrat</b>	No es subministra material.			
<b>Petició d'anàlisis</b>	<p>Caldrà sol·licitar el perfil (ESNA) <b>ESTUDI: ESTIMACIÓ INGESTA DE SODI</b> que contindrà de determinació: (EINA) ESTUDI ESTIMACIÓ INGESTA SODI indicativa de l'estudi + mes tot el conjunt de determinacions assignades.</p> <p>*- S'afegeix el Sediment d'Orina, malgrat no ser sol·licitat en el estudi, però que considerem necessari per la valoració de la qualitat de la mostra.</p>			
<b>Contingut dels anàlisis</b>	<b>Determinació</b>	<b>Sèrum</b>	<b>Orina Espontània</b>	<b>Orina 24/h</b>
	Creatinina	xxxx	xxxx	xxxx
	Potassi	xxxx	xxxx	xxxx
	Sodi	xxxx	xxxx	xxxx
	Clor	xxxx	xxxx	xxxx
	Urea	xxxx	xxxx	xxxx
	Glucosa	xxxx	xxxx	xxxx
	Osmolaritat calculada	xxxx	xxxx	xxxx
	Aclariment renal			xxxx
Sediment d'Orina		xxxx		
<b>Procés en el Laboratori</b>	Realitzar els anàlisis sol·licitats, sense guardar mostres alíquotes.			
<b>Enviaments</b>	No son necessaris enviaments			
<b>Adreces d'interès</b>	Dr: Julio Chevarria - Servei de Nefrologia i Diàlisis.			
<b>Valoració econòmica</b>	(13 x 0,85 = <b>37, 05 € / pacient</b> )			

## 6. Hoja de registro de procesos.

Estudio: Desarrollo de un modelo predictivo para el cálculo de la ingesta de sal a través de una muestra de orina aislada frente a orina de 24 horas, en pacientes hipertensos.

Registro de selección y visita de los casos incluidos. La ha de conservar el médico – enfermera durante todo el estudio.

ABS: Palamós  Palafrugell  La Bisbal  Torroella

Metge:  Enfermera:

Codigo	Apellido1 Apellido2, Nombre	REVISIÓN CRITERIOS				VISITA DE INFORMACIÓN				VISITA PROGRAMADA						
		Día / Mes	Activar Prog. Recerca clínica	Reporte Google Drive	Estado Incluido/excluido	Día / Mes	Información del estudio	Firma consentimiento	Solicitud análisis	Reporte Google Drive (SICAMBIO)	Día / Mes	Peso	Talla	Presión arterial	Medicación	Reporte Google Drive (SICAMBIO)
1		__/__/				__/__/					__/__/					
2		__/__/				__/__/					__/__/					
3		__/__/				__/__/					__/__/					
4		__/__/				__/__/					__/__/					
5		__/__/				__/__/					__/__/					
6		__/__/				__/__/					__/__/					
7		__/__/				__/__/					__/__/					
8		__/__/				__/__/					__/__/					
9		__/__/				__/__/					__/__/					
10		__/__/				__/__/					__/__/					
11		__/__/				__/__/					__/__/					
12		__/__/				__/__/					__/__/					
13		__/__/				__/__/					__/__/					
14		__/__/				__/__/					__/__/					
15		__/__/				__/__/					__/__/					
16		__/__/				__/__/					__/__/					
17		__/__/				__/__/					__/__/					
18		__/__/				__/__/					__/__/					
19		__/__/				__/__/					__/__/					
20		__/__/				__/__/					__/__/					

## **7. Estudio retrospectivo previo.**

### Título.

Validación del método de Tanaka para estimar la ingesta de sodio a través de una muestra de orina aislada.

### Objetivo.

Valorar la reproducibilidad, concordancia, validez y utilidad clínica del método de Tanaka para la estimación de la ingesta de sodio a través de una muestra de orina aislada (OA) en nuestro medio.

### Diseño.

Estudio transversal prospectivo, en la consulta de Nefrología, de Enero del 2010 a Octubre del 2012. Se evaluaron el Coeficiente de correlación intra-clase (CCI), coeficiente de Lin, Gráficos de Bland-Altman y curvas ROC. La ingesta de sal se calculó mediante el método de Tanaka.

### Sujetos.

En un total de 178 sujetos, se evaluaron la ingesta de sodio mediante muestras de OA y orina de 24-h (O24 horas) recolectadas en el mismo día.

### Resultados:

La edad media fue 60,5 (SD 13,9) años, talla 166,2 (SD 8,4) cm, peso 80,3 (SD 16,0) kg, IMC 28,9 (SD 4,9) kg/m<sup>2</sup>. Entre estos pacientes 137 (77%) eran varones, 146 (82%) hipertensos, 36 (20,2%) diabéticos.

El CCI de acuerdo total fue 0,44 (IC95% 0,31-0,55 p<0,001), el CCI de consistencia 0,44 (IC95% 0,31-0,55 p<0,001), coeficiente de Lin 0,44. La concordancia (Bland-Altman) muestra sólo un 2,84% fuera del IC (IC95% -109,7 a 102,5). Para puntos de corte de 100 mEq/día la sensibilidad y especificidad fueron 91,7% y 25,5%

respectivamente. El área bajo la curva (AUC) fue de 0,73 (IC95% 0,65-0,81 p<0,001).

Conclusiones:

La reproducibilidad (CCI) en nuestro medio es moderada, la sensibilidad y el AUC son aceptables para detectar una ingesta superior a 100 mEq/L pero con muy baja especificidad. La concordancia muestra un sesgo permanente con sobrestimación e infra estimación para ingestas altas y bajas respectivamente. El método de Tanaka tiene poca utilidad clínica en nuestro medio, son necesarios nuevos métodos.

## **8. Plan de ejecución y cronograma.**

### Etapas de desarrollo y distribución de las tareas.

Las tareas y su distribución se han dividido de la siguiente manera:

- Preparación de reclutadores/colaboradores (Enero a Febrero 2014, Dr. Chevarría).
- Desarrollo logístico en HCI (Enero a Febrero 2014, Dr. Coderch).
- Reclutamiento de pacientes (Marzo a Junio 2014, Médicos y enfermeras CAP)
- Visita clínica y revisión de medicación y análisis de laboratorio (Marzo 2014 a Junio 2015, Médicos y enfermeras CAP)
- Recogida de datos y validación de análisis (Julio 2014 a Diciembre 2015, Dr. Chevarría).
- Análisis de datos (Enero 2016 a Junio 2016, Dr. Chevarría).
- Preparación de manuscritos (Julio 2016 a Mayo 2018).

## **9. Grupo de estudio SODIO.**

### **Médicos**

Badia Capdevila, Helen  
Del Pozo Sainz, Milagros  
Escolar Santos, Xavier  
Frances Gras, Imma  
Garcia Peña, M.De La Vega  
Mañas Moreno, Anna Maria  
March Nogue, Jordi  
Pons Carol, Maria  
Sanchez Rodriguez, Jesus  
Hernández, Yuri  
Aliño Ecuriet, Anna  
Arbide Quinteros, Mariela Andrea  
Barrero Lopez, Angel Guzman  
Carpintero Rubio, Eva Maria  
De Ribot Mundet, Concepcio  
Ettinghausen , James Diego  
Garcia Gutierrez, Salvador  
Moldes Cayuela, Emma  
Pallares Segarra, Merce  
Perez Ruiz, German Eduardo  
Ramirez Diaz, Douglas Reynald  
Saenz Hernaiz, Juan Ignacio  
Verdaguer Clavera, Montserrat  
Vilalta Escoda, Montserrat  
Villar Concha, Maria Cruz  
Baranova, Olga  
Grande, Carolina  
Bosch Sanchez, Anna  
Campos Gomez, Rafael  
Carrera Teixido, Pere  
Casanovas Rigall, Xavier  
Garbajosa Cabello, Antonia Maria  
Garcia Gracia, Marcelo  
Gonzalez Berenguer, Pilar  
Gonzalez Herraiz, Cristina  
Grassot Palet, Ivone  
Martinez Rodriguez, Gemma  
Montañes Latorre, Cristina  
Oller Vallmitjana, Josep  
Pascual Cereceda, Ignacio  
Portoles Suso, Miguel Angel  
Taboas Albiol, Andreu  
Vadillo Nadalutti, Loreley  
Comerma Mendez, Alicia  
Filip, Maricica  
Gonzalez Saez, Alicia  
Parals Suñe, Nuria

Vidal Mañas, Marti  
Vinyet Barnolas, Jaume  
Romero, Juan Carlos  
Saenz Berbejillo, Juan Carlos  
Sanchez Sanchez, Irene

### **Enfermeras**

Benito Nieto, Montse  
Echarte Sutil, Jaione  
Rueda Tubert, Elsa  
Sanchez Castro, Oscar  
Esther Meseguer  
Paredes Conesa, Alfonso  
Pascual Ruiz, M.Rosa  
Peyri Pellicer, Georgina  
Roig Canadell, Marina  
Romero Barcelo, Tania  
Barnils Gispert, Margarita  
Lopez Gomez, Laura  
Mestre Morey, Catalina  
Pairet Jofre, Gisela  
Rovira Camino, Pilar  
Sanchez Doblado, M. Jose  
Tauler Suñer, Marta  
Annabel Ibañez  
Agusti Sanchez, Merce  
Cama Capellas, Cristina  
Camo Mercader, Lidia  
De Pablo Gil, Sonia  
Gelabert Ribas, Dolors  
Mañe Bargallo, Albert  
Peracaula Boschsacoma, Conso  
Piferrer Clara, Clara  
Andres Maldonado, Mercedes  
Bartrons Valles, Vanessa  
Burgues Burgues, Montserrat  
Fernandez Escofet, Elisenda  
Garcia Alberola, Carme  
Martinez Bustos, Alexandra  
Palacios Sanchez, Maribel  
Pallares Segarra, Anna  
Prat Gonzalez, Irene  
Romero Piniella, Dolores  
Serrallonga Casas, Lourdes