

# Importancia de la ingesta de sodio y efecto natriurético

M. Luque y C. Fernández Pinilla

Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario San Carlos. Madrid.

En el aparato cardiovascular el ion calcio juega un papel primordial en gran cantidad de funciones. Tanto en las células miocárdicas como en las células musculares lisas de los vasos, el calcio es un importante determinante de su actividad. En estas últimas células el calcio penetra desde el intersticio al citosol a través de dos sistemas o canales (cadenas) específicos, uno operado por un receptor sensible a catecolaminas y otros neurotransmisores y otro dependiente de los cambios de potencial. La entrada de calcio en el citoplasma por estas vías estimula la liberación de calcio ionizado desde sus reservorios intracelulares, sarcolema, mitocondria y retículo sarcoplásmico, hasta que se alcanza una concentración crítica de calcio libre ionizado citosólico, produciéndose entonces, en conjunción con la calmodulina, una activación de la quinasa de la miosina de cadena ligera que pone en marcha la interacción de miosina y actina característica de la contracción muscular. La relajación se acompaña de recaptación del calcio, desde el citosol a sus lugares de almacenamiento intracelular, y extrusión del calcio, desde la célula hasta el intersticio, bien por la acción de una bomba del calcio o bien pasivamente intercambiándose por sodio<sup>1</sup>. Se han descrito tres diferentes tipos de canales del calcio, L, T y N, que están presentes, en mayor o menor grado, en todas las células y que se diferencian dependiendo de su umbral de activación, su capacidad para aceptar otros iones divalentes, tales como el bario, y sobre todo por su sensibilidad hacia los calcioantagonistas, siendo las cadenas L las únicas que pueden ser bloqueadas por los calcioantagonistas, tanto inorgánicos, como el cadmio, como orgánicos (dihidropiridinas, verapamil, diltiazem)<sup>2</sup>.

Los calcioantagonistas son sustancias que reducen la concentración intracelular de calcio en las células cardíacas y musculares lisas, de tal forma que limitan la cantidad de calcio citosólico disponible para ligar-

se a las proteínas reguladoras, troponina en la célula cardíaca, calmodulina en la célula muscular lisa. Este efecto se obtiene probablemente no sólo reduciendo la entrada de calcio a través de las cadenas específicas de la membrana, sino también limitando la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares y promoviendo la extrusión de calcio desde el citosol al intersticio<sup>1</sup>.

Existen tres grandes clases de calcioantagonistas: las fenilalkilamidas (verapamil, gallopamil, tiapamil), las dihidropiridinas (nifedipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, nimodipina, isradipina, felodipina, amlodipina) y la benzotiazepinas (diltiazem). Todos ellos comparten una serie de propiedades:

- a) Vasodilatación de las arterias periféricas, efecto que es máximo para las dihidropiridinas.
- b) Vasodilatación de las arterias coronarias, efecto que también es máximo para las dihidropiridinas.
- c) Efecto inotrópico negativo sobre el corazón, que es máximo con las fenilalkilamidas.
- d) Efecto enlentecedor de la conducción auriculoventricular, que es nulo con las dihidropiridinas, pero que lo poseen tanto verapamil como diltiazem, constituyendo el fundamento para su utilización como fármacos antiarrítmicos<sup>3</sup>.

La razón por la que los calcioantagonistas poseen, en mayor o menor grado, estas propiedades se debe a su selectividad tisular, de tal forma que las dihidropiridinas actúan preferentemente sobre los vasos y apenas tienen efecto sobre el miocardio, mientras que las fenilalkilaminas y las benzotiazepinas tienen casi por igual efectos vasculares y miocárdicos. Inclusive dentro de la clase de las dihidropiridinas, algunas tienen una especial afinidad por determinados lechos vasculares. Así la nisoldipina para la circulación coronaria<sup>4</sup> o la nimodipina sobre la circulación cerebral<sup>5</sup>. Es interesante resaltar la falta de sensibilidad del músculo esquelético a los calcioantagonistas, pues el mecanismo de la contracción es similar al descrito en las células miocárdicas y musculares lisas de los vasos y además en él se encuentran tanto canales de entrada de calcio sensibles a los calcioantagonistas como lugares de unión específicos para estas sustancias<sup>6</sup>. Esto se debe en parte a que en el múscu-

Correspondencia: Dr. M. Luque Otero.  
Unidad de Hipertensión.  
Hospital Universitario San Carlos.  
Avda. Prof. Martín Lagos, s/n.  
28003 Madrid.

lo esquelético el calcio que se necesita para promover la contracción deriva por completo de los depósitos intracelulares de calcio, sin necesidad de que una inicial entrada del mismo desde el intersticio promueva su movilización desde estos depósitos intracelulares, tal como sucede en miocardio y célula muscular lisa. Y este proceso de liberación, aunque también depende para su puesta en marcha de una diferencia de potencial, no es sensible a los calcioantagonistas<sup>7</sup>. Además, las cadenas L de la membrana de la célula muscular esquelética no son idénticas a las de las células miocárdicas y musculares lisas, siendo, entre otras cosas, relativamente insensibles a los calcioantagonistas<sup>8</sup>.

### **EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE LOS CALCIOANTAGONISTAS**

La administración aguda de los calcioantagonistas reduce la presión arterial reduciendo las resistencias periféricas totales, con un aumento concomitante del gasto cardíaco por incremento de la frecuencia cardíaca y, en ocasiones, del volumen sistólico de expulsión del ventrículo izquierdo<sup>9-11</sup>. En esta situación aumentan los niveles plasmáticos de catecolaminas y la actividad plasmática de renina, salvo con diltiazem<sup>12</sup>, sin que ninguno de los calcioantagonistas modifique la secreción de aldosterona. Los efectos contrarreguladores de la vasodilatación, principalmente estimulación del sistema renina-angiotensina, con la consiguiente vasoconstricción y retención de sodio y agua, y del sistema nervioso simpático con aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, característicos de los vasodilatadores clásicos tipo hidralazina, son atenuados con los calcioantagonistas, porque algunos, como verapamil y diltiazem, tienen efecto cronotrópico negativo, lo que inhibe la taquicardia refleja al reducir además la secreción de catecolaminas desde la médula adrenal y la sensibilidad vascular a las catecolaminas<sup>12</sup>, por el efecto inhibitorio sobre la secreción de aldosterona mediada por la angiotensina II<sup>9</sup> y porque algunos calcioantagonistas tienen efecto natriurético, tal como veremos más adelante.

A largo plazo estos fármacos mantienen reducidas las resistencias periféricas, retornando a sus valores basales tanto la frecuencia como el gasto cardíaco, sobre todo con verapamil y diltiazem<sup>13</sup>. Asimismo, tanto la actividad plasmática de renina como las catecolaminas plasmáticas también tienden a volver a sus valores basales, salvo, quizá, con las dihidropiridinas<sup>14, 15</sup>.

El efecto antihipertensivo de los calcioantagonistas ha sido bien documentado en diversos estudios, siendo su eficacia antihipertensiva similar al de otros fármacos utilizados en el primer escalón del tratamiento

farmacológico de la hipertensión arterial<sup>16</sup>. La mayoría, pero no todos, de los trabajos han encontrado una relación inversa entre el nivel de actividad del sistema renina-angiotensina antes de iniciar el tratamiento y la reducción de la presión arterial obtenida con los calcioantagonistas<sup>17</sup>, y tal vez por ello estos fármacos suelen ser más efectivos en los hipertensos mayores de sesenta años, cuyo sistema renina-angiotensina es menos activo que en los jóvenes<sup>18, 19</sup>. Por otra parte, los calcioantagonistas no afectan desfavorablemente las lipoproteínas plasmáticas<sup>20</sup>, al contrario que los diuréticos y algunos betabloqueantes que incrementan los niveles plasmáticos de colesterol total, reduciendo las tasas de colesterol HDL. Los calcioantagonistas tampoco modifican los niveles de potasio sérico ni la glucemia. En resumen, reducen la presión arterial sin alterar negativamente el resto de los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Adicionalmente los calcioantagonistas son útiles en el tratamiento de la angina, tanto de esfuerzo, como inestable, como brinzmetal, y de la enfermedad cardíaca isquémica<sup>16</sup>. Todas estas propiedades hacen suponer que estos fármacos deben ser capaces de reducir la mortalidad por cardiopatía isquémica asociada a la hipertensión arterial, cosa que no han logrado los tratamientos clásicos con diuréticos y betabloqueantes y que justifica la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que hasta el momento no disponemos de ningún estudio de seguimiento sobre un número significativo de pacientes que demuestre que los calcioantagonistas reducen la morbimortalidad asociada a la hipertensión arterial.

### **INFLUENCIA DE LA INGESTA DE SODIO SOBRE EL EFECTO ANTIHIPERTENSIVO DE LOS CALCIOANTAGONISTAS**

Todavía existe una gran controversia respecto a la relación entre ingesta de sodio, niveles de presión arterial y prevalencia de hipertensión arterial. Aunque una elevada ingesta de sal parece predisponer a la elevación de las cifras tensionales, el mecanismo responsable de tal hecho se desconoce. Se ha sugerido que un defecto renal para excretar sodio, indetectable con la tecnología disponible, podría inducir expansión del volumen extracelular y, por autorregulación, elevación de las resistencias vasculares periféricas. En estas circunstancias es razonable que el organismo tienda a eliminar el exceso de sodio, bien secretando más péptido atrial natriurético<sup>21</sup>, bien secretando hormona natriurética que inhibiría la bomba Na/K ATPasa<sup>22</sup>. Tal inhibición podría inhibir el intercambio sodio/calcio al aumentar los niveles in-

**Tabla I.** Efecto del contenido en sodio de la dieta sobre la excreción urinaria de sodio y de calcio, presiones arteriales, calcio sérico ionizado y hormona paratiroidea

	7 días dieta normal	7 días dieta hiposódica
NaU (mmol/24 h) .....	206 + 29	66 + 8*
CaU (mg/24 h) .....	257 + 43	148 + 28*
TAS (mmHg) .....	166 + 17	159 + 18
TAD (mmHg) .....	197 + 8	104 + 10
Ca <sup>++</sup> (mmol/l) .....	1,21 + 0,04	1,25 + 0,07 &
PTH (mIU/ml) .....	3,13 + 0,16	2,60 + 0,23*

NaU = Sodio urinario; CaU = Calcio urinario; TAS = Tensión arterial sistólica; TAD = Tensión arterial diastólica; CA<sup>++</sup> = Calcio sérico ionizado; PTH = Hormona paratiroidea.  
\* p < 0,05; & p = 0,05.

tracelulares de sodio, aumentando también la concentración intracelular de calcio<sup>23</sup>. Y el aumento del calcio intracelular aumenta el tono de la célula muscular lisa vascular, las resistencias periféricas y la presión arterial. Esta tesis tiene soporte experimental en los trabajos de Van Breeman<sup>24</sup>, demostrando mayor entrada de calcio en la célula muscular de la rata espontáneamente hipertensa (SHR) que en la rata normal, y en los de Chatelain, sugiriendo una mayor

riqueza de canales de calcio tipo L en tejidos de animales hipertensos<sup>25</sup>. Vemos, pues, que la relación existente entre ingesta/eliminación de sodio y los niveles intracelulares de calcio, determinante capital del tono celular, son muy estrechas.

Desde hace muchos años se conoce que la restricción dietética de sodio reduce la presión arterial en la mayoría de los hipertensos esenciales. Este descenso es variable y depende en gran parte de las cifras tensionales basales, de tal forma que la reducción de la presión obtenida con la restricción de sal es tanto mayor cuanto más elevadas sean las cifras basales del paciente<sup>26</sup>. De la misma forma se ha postulado tradicionalmente, a partir de los trabajos de Hunt<sup>27</sup>, que la restricción sódica podría coadyuvar al efecto antihipertensivo de algunos de los fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, tales como diuréticos y betabloqueantes. Sin embargo, tal cosa parece no suceder con los calcioantagonistas. Nicholson<sup>28</sup> ha demostrado que el efecto antihipertensivo de verapamil es superior durante períodos de repleción sódica que durante períodos de depleción sódica. Nosotros estudiamos el efecto antihipertensivo agudo de 10 mg de nifedipina sublingual en 10 hipertensos esenciales tras una semana de dieta no restrictiva en sodio, durante la que la natriuresis era superior a 200 mmol diarios, y tras

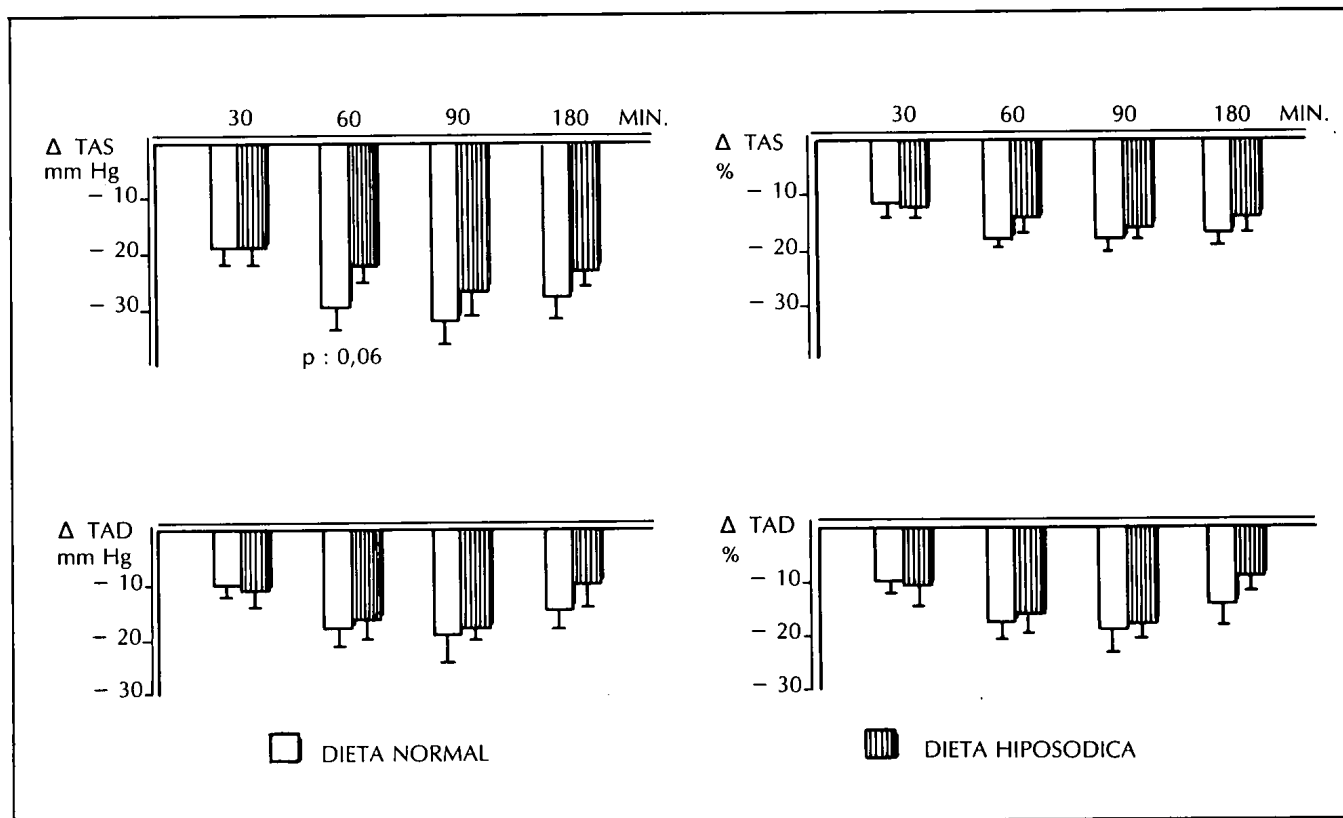


Fig. 1.—Modificaciones (en mm/hg y en porcentaje respecto a la basal) de las presiones sistólica y diastólica tras la administración de 10 mg de nifedipina por vía sublingual (media + sem).

una semana de dieta restrictiva en la que la natriuresis era inferior a 70 mmol diarios. Las presiones arteriales aumentaron no significativamente al aumentar la ingesta de sodio, produciéndose además una reducción de las concentraciones séricas de calcio ionizado y un significativo incremento tanto de la calciuria como de los niveles circulantes de hormona paratiroidea (tabla I)<sup>29</sup>. En la figura 1 se representan en mmHg los descensos de las presiones sistólica y diastólica obtenidos tras la administración sublingual de 10 mg de nifedipina en repleción y en depleción sódica. Tanto la reducción de la presión sistólica como la de la diastólica tiende a ser superior cuando no se restringe el sodio de la dieta, siendo la comparación casi significativa ( $p = 0,06$ ) para el descenso de la sistólica obtenido a los sesenta minutos de la administración de nifedipina. Similares resultados se obtienen al considerar los decrementos porcentuales sobre la basal tras nifedipina en ambas situaciones de ingesta de sodio. Parecidos resultados hemos encontrado al someter a pacientes hipertensos tratados y controlados con nifedipina a períodos de dos semanas de alta y baja ingesta de sodio: el control de las cifras tensionales no se modificó en relación con la ingesta de sal, en contraste con lo que sucedió cuando pacientes tratados y controlados con betabloqueantes fueron sometidos al mismo proceder experimental<sup>30</sup>.

No conocemos con exactitud el posible mecanismo para este efecto de los calcioantagonistas. La reducción del calcio sérico ionizado inducido por la repleción sódica puede estimular la entrada de calcio en la célula muscular lisa, aumentando así el efecto antihipertensivo de los calcioantagonistas. Otra posibilidad sería que la repleción de sodio aumentara los niveles circulantes de hormona natriurética, con el consiguiente aumento de la concentración intracelular de calcio en la célula muscular lisa, y en estas condiciones el efecto de los calcioantagonistas sería mayor<sup>31</sup>. Por último, en animales se ha demostrado cómo la administración de calcioantagonistas, al re-

ducir los niveles intracelulares de calcio, aumenta la liberación de renina<sup>32</sup> y cómo el bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima convertidora aumenta el grado de vasodilatación obtenido con las dihidropiridinas<sup>33</sup>. Estos hechos sugieren que la actividad del sistema renina-angiotensina puede limitar el efecto vasodilatador de los calcioantagonistas en los lechos vasculares sensibles a la angiotensina II y que estos fármacos podrían ser más eficaces como vasodilatadores cuando la actividad del sistema renina-angiotensina es menor, como sucede durante la alta ingesta de sodio. Parece que en un ambiente de bajos niveles de calcio ionizado y bajos niveles de renina los calcioantagonistas desarrollan su mayor potencia antihipertensiva.

#### EFFECTO NATRIURETICO DE LOS CALCIOANTAGONISTAS

Uno de los principales problemas de los vasodilatadores clásicos, tipo hidralazina o minoxidil, es su tendencia a retener sodio y agua que obliga a administrar diuréticos para evitar la formación de edemas. Esto no sucede con los calcioantagonistas, aunque el edema de tobillo sea uno de los efectos secundarios más comunes de las dihidropiridinas<sup>1</sup>, si bien no es debido a la retención de agua y sodio, sino probablemente a un efecto vasodilatador diferente sobre los capilares arterial y venoso.

El trabajo pionero de Leonetti<sup>34</sup> demostró cómo la administración oral de 10 mg de nifedipina producía un marcado aumento del volumen urinario y de la natriuresis en hipertensos, pero no en normotensos. Un año más tarde Yokoyama<sup>35</sup> encontró que la administración intravenosa de nifedipina inducía diuresis tanto en hipertensos como en normotensos. Sin embargo, Valdés<sup>36</sup> sólo reprodujo este efecto en hipertensos cuando estaban en repleción salina. Estos y otros estudios demuestran que el efecto natriurético tiende a producirse con mayor reproductibilidad en

**Tabla II.** Efecto de la administración aguda de 10 mg de nifedipina sublingual sobre excreción urinaria de sodio, potasio y calcio, volumen minuto urinario y aclaramiento de creatinina en 10 hipertensos esenciales tras una semana de dieta normal o restrictiva de sodio

	Dieta normal			Dieta hiposódica		
	Basal	90 min	180 min	Basal	90 min	180 min
NaU .....	146 + 91	262 + 59*	160 + 73	62 + 58	195 + 73*	90 + 75
KU .....	40 + 26	51 + 27	31 + 16	36 + 14	54 + 28	33 + 17
CaU .....	150 + 63	208 + 54*	197 + 92*	108 + 47	192 + 99*	165 + 96*
VmU .....	3,5 + 1,5	5,6 + 1,7*	3,4 + 2	2,3 + 1,4	4,9 + 3,4*	2,2 + 1,5
CCr .....	139 + 38	160 + 38	162 + 49	146 + 58	157 + 62	149 + 59

Todos los iones se expresan en sus unidades por 100 ml de filtro glomerular. NaU = Sodio urinario (mmol); KU = Potasio urinario (mmol); CaU = Calcio urinario (mg); VmU = Volumen minuto urinario (ml/min); CCr = Aclaramiento de creatinina (ml/min).

\*  $p < 0,05$ .

hipertensos que en normotensos<sup>37</sup>, siendo más pronunciado con las dihidropiridinas que con el resto de los calcioantagonistas y teniendo un carácter dosis dependiente.

Con el fin de comprobar el efecto natriurético agudo de la nifedipina en los 10 enfermos a los que antes hacíamos referencia, se recogió la orina de dos horas antes de la administración de 10 mg de nifedipina por vía sublingual y a los noventa y a los ciento ochenta minutos de su administración, tanto tras una semana de dieta normal como de dieta hiposódica (tabla I). En la orina se determinó la eliminación de sodio, potasio y calcio, expresados en relación con el filtrado glomerular, el volumen urinario y el aclaramiento de creatinina. Los resultados aparecen en la tabla II. Tanto en repleción como en depleción sódica, nifedipina produjo un significativo aumento del volumen urinario y de la natriuresis durante los primeros noventa minutos tras su administración, tendiendo la natriuresis a ser superior, aunque no significativamente, al período basal entre noventa y ciento ochenta minutos después de la administración de nifedipina. Este efecto se ejerce por igual en repleción que en depleción de sodio, aunque, como es lógico, las cifras absolutas de excreción de sodio son superiores en alta ingesta de sal, con significación estadística en la muestra basal. Nifedipina también indujo un incremento significativo en la excreción urinaria de calcio, que se mantenía durante todo el período en que se recogió la orina. La excreción urinaria de potasio no se afectó con la nifedipina, y el filtrado glomerular, estimado mediante el aclaramiento de la creatinina endógena, tampoco se modificó como consecuencia de la administración de nifedipina. Estos resultados confirman el efecto natriurético a corto plazo de la nifedipina en los pacientes hipertensos esenciales, con independencia del balance de sodio de los sujetos. Este efecto natriurético de las dihidropiridinas parece mantenerse a largo plazo, pues Krussell<sup>38</sup> lo ha documentado tras una dosis de isradipina después de varios meses de tratamiento con esta dihidropiridina, y Ruilope<sup>39</sup> ha encontrado que la capacidad renal de excretar una sobrecarga intravenosa de sodio aumenta en los hipertensos tratados con nitrendipina, persistiendo dicho efecto tras seis meses de tratamiento.

¿Por qué mecanismo se ejerce tal efecto natriurético? Existen varias posibilidades. Una de ellas sería que fuera debido a un incremento del filtrado glomerular, que en nuestro estudio y en otros<sup>37</sup> no se modificó, o del flujo plasmático renal. Pero con algunos calcioantagonistas el efecto natriurético desaparece cuando todavía es posible poner de manifiesto un aumento del flujo plasmático renal<sup>40</sup>. Otra posibilidad sería que los calcioantagonistas pudieran interferir la acción de la aldosterona sobre el túbulo distal, promoviendo así la excreción de agua y de sodio<sup>41</sup>, pe-

ro esta es una hipótesis que no ha sido confirmada. Lo más razonable es que el mecanismo de la natriuresis radique en la capacidad de estos fármacos para inhibir la reabsorción tubular de sodio, existiendo evidencia de que esto puede hacerse tanto a nivel distal<sup>42</sup> como proximal<sup>43</sup>. Por otra parte, no es extraño que nifedipina aumente la calciuria, dada la estrecha relación entre la excreción urinaria de sodio y calcio<sup>44</sup>. Tras una dosis de nifedipina este efecto perdura algo más que el aumento de la natriuresis, pero poco más, pues si se recoge la totalidad de la orina de las seis horas siguientes a la toma de nifedipina, la calciuria nos es significativamente superior a la del período basal (Leonetti, comunicación personal).

Este efecto natriurético de los calcioantagonistas abre algunas interesantes cuestiones de índole práctica, tales como su posible importancia en el efecto antihipertensivo a corto y largo plazo de estos fármacos y su relación con la cada día mejor documentada ausencia de efecto antihipertensivo sinérgico entre diuréticos y calcioantagonistas. En cualquier caso la actualidad clínica de estos fármacos es absoluta y sus posibilidades en la terapéutica se ven constantemente ampliadas por sus efectos sobre diversos mecanismos, tales como agregación plaquetaria o aterogénesis, que son fundamentales en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

## Bibliografía

1. Brodie MJ: Clinical Pharmacology of calcium antagonists. En *Calcium antagonists and the treatment of hypertension*. Ed. por Reid JL y Pickup AJ. The Royal Society of Medicine. Londres, pp. 3-11, 1984.
2. Nowycky MC, Fox AP y Tsien RW: Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 316:440-443, 1985.
3. Zipes DP y Fischer JC: Effects of agents which inhibit the slow calcium channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circ Res* 34:184-192, 1974.
4. Godfraind T, Egleme C, Finet M, Debande B y Jaumin P: Comparison of nifedipine and nisoldipine on human arteries and human cardiac tissues in vitro. Ed. por Hugenholz PG y Meyer J. Springer-Verlag. Berlín, pp. 36-44, 1987.
5. Kazda S y Towart R: Differences in the effects of the calcium antagonists nimodipine and bencyclan on cerebral and peripheral vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 72:582P-583P, 1981.
6. Avila-Sakar AJ, Gota G, Gamboa-Al-Deco R, García J, Huerta M, Muñoz J y Stefani E: Skeletal muscle calcium channels. *J Muscle Res Cell Motil* 7:291-298, 1986.
7. Fabiato A y Fabiato F: Calcium and cardiac excitation-contraction coupling. *Ann Rev Physiol* 41:473-484, 1979.
8. Nelson MT: Calcium channels. En *Ion channel reconstitution*. Ed. por Miller C. Plenum Press. Nueva York, pp. 507-522, 1986.
9. Kiowski W, Bertel O, Erne P, Bolli P, Hulthen UL y Buhler FR: Hemodynamic and reflex responses to acute and chronic antihypertensive therapy with the calcium entry blocker nifedipine. *Hypertension* 5:170-174, 1983.

10. Schmieder ER, Messerli FH, Garavaglia GE y Núñez BD: Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation* 75:1030-1036, 1987.
11. Amodeio C, Kobrin I, Ventura HO, Messerli FH y Frohlich ED: Immediate and short-term hemodynamic effects of diltiazem in patients with hypertension. *Circulation* 73:108-113, 1986.
12. Mohanty PK, Sowers JR, MacNamara G, Welch B, Beck F y Thames MO: Effects of diltiazem on humoral hemodynamic response to lower body negative pressure and tilt in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 56:28H-34H, 1985.
13. Massie BM, Hirsch AT, Inouye IK y Tuban JF: Calcium channel blockers as antihypertensive agents. *Am J Med* 77:135-142, 1984.
14. Muiasan G, Abigati-Rosei E y Castellano M: Antihypertensive and humoral effects of verapamil and nifedipine in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 4 (Suppl 3):S325-S329.
15. Pedrinelli R, Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL y Textor SC: Nitrendipine, a calcium entry blocker, renal and humoral effects in human arterial hypertension. *Arch Intern Med* 146:62-65, 1986.
16. Naylor W: Calcium antagonists. Academic Press. Londres, pp. 209-234, 1988.
17. Buhler FR, Bolli P y Kiowski W: Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs: renin inhibitors for high and calcium entry blockers for low renin patients. *Am J Med* 77(2A):36-42, 1984.
18. Muller FB, Erne P, Kiowski W y Buhler FR: Use of calcium antagonist as monotherapy in the management of hypertension. *Am J Med* 77:11-14, 1984.
19. Kiowski W, Buhler FR y Fadayomi MO: Age, race, blood pressure and renin: predictors for antihypertensive treatment with calcium antagonists. *Am J Cardiol* 56:81H-85H, 1985.
20. Weinberger MH: Antihypertensive therapy and lipids: evidence, mechanism and implications. *Arch Intern Med* 145:1102-1105, 1985.
21. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC y MacGregor GA: Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 2:179-181, 1986.
22. De Wardener HE y MacGregor GA: The relation of a circulating transport inhibitor (the natriuretic hormone?) to hypertension. *Medicine (Baltimore)* 62:310-326, 1983.
23. Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232:C165-C173, 1977.
24. Van Breeman C, Cauvin C, Johns A, Leijten P y Yamamoto H: Calcium regulation of vascular smooth muscle. *Fed Proc* 45:2746-2751, 1986.
25. Chatelain P, Demol D y Roba J: Comparison of [<sup>3</sup>H] nitrendipine binding to heart membranes of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:220-223, 1984.
26. MacGregor GA: Sodium is more important than calcium in essential hypertension. *Hypertension* 7:628-637, 1985.
27. Hunt JC y Margie TD: The influence of diet on hypertension management. En *Hypertension Update*. Ed. por Hunt JC. Health Learning Systems. Bloomfield. New Jersey, pp. 197-208, 1980.
28. Nicholson JP, Resnick LM y Laragh JH: The antihypertensive effect of verapamil at extremes of dietary sodium intake. *Ann Intern Med* 107:329-334, 1987.
29. Luque Otero M, Fernández Pinilla C, Catalán P, Martell Claros N, Fernández-Cruz A y Martínez Gómez ME: Acute antihypertensive effect of nifedipine on high and low salt diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Suppl 10):S147-S148, 1987.
30. Ruiz MD, Luque Otero M, Martell Claros N, Fernández-Cruz A, Martínez ME y Fernández Pinilla C: Efecto de la ingesta de sodio en pacientes tratados y controlados con fármacos antihipertensivos. *Hipertensión* 6:257, 1989.
31. MacGregor GA, Cappuccio FP y Markandu ND: Sodium intake, high blood pressure and calcium channel blockers. *Am J Med* 82 (3B):16-22, 1987.
32. Hof RP, Evenou JP y Hof-Miyashita A: Similar increase in circulating renin after equihypotensive doses of nitroprusside, dihydralazine or isradipine in conscious rabbits. *Eur J Pharmacol* 136:251-254, 1987.
33. Hof RP: Analysis of peripheral vascular actions of the new calcium antagonist isradipine. *Am J Med* 84 (3B):18-25, 1988.
34. Leonetti G, Cuspidi C, Sampieri L, Terzoli L y Zanchetti A: Comparison of cardiovascular, renal and humoral effects of acute administration of two calcium channel blockers in normotensive and hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 4 (Suppl 3):S319-S324, 1982.
35. Yokoyama S y Karubagi T: Clinical effect of intravenous nifedipine on renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 5:67-71, 1983.
36. Valdés G, Soto ME, Croxatto HR, Bellolio T, Corbalán R y Casanegra P: Effects of nifedipine during low, normal and high intakes of sodium in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 63:447s-450s, 1982.
37. Romero JC, Raij L, Granger JP, Ruilope LM y Rodicio JL: Multiple effects of calcium entry blockers on renal function in hypertension. *Hypertension* 10:140-151, 1987.
38. Krusell LR, Jespersen LT, Schmitz A, Thomsen K y Pedersen OL: Repetitive natriuresis and blood pressure. Long-term calcium entry blockade with isradipine. *Hypertension* 10:577-581, 1987.
39. Ruilope LM, Miranda B, Oliet A, Alcázar JM, Bigorra J y Rodicio JL: Persistence of the natriuretic effect of calcium entry blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 (Suppl 4):S136-S139, 1988.
40. Leonetti G, Gradnik R, Terzoli L, Fruscio M, Rupoli L, Cuspidi C, Sampieri L y Zanchetti A: Renal and antihypertensive effects of felodipine in hypertensive patients. *J Hypertension* 3 (Suppl 3):S161-S163, 1985.
41. Zanchetti A y Leonetti G: Natriuretic effect of calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (Suppl 4):S33-S37, 1985.
42. DiBona GF y Sawin LL: Renal tubular site of action of felodipine. *J Pharmacol Exp Ther* 228:420-424, 1984.
43. Krusell LR, Jespersen LT, Christensen CK, Thomsen K y Pedersen OL: Acute natriuresis induced by inhibition of proximal tubular reabsorption of sodium and water in hypertensives following acute calcium entry blockade with nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Suppl 10):S162-S163, 1987.
44. Epstein FH: Calcium and the kidney. *Am J Med* 45:700-714, 1968.