



AUTORES

Sebastián R. Martínez-Pérez¹
Antonio Coca²
Pedro Aranda³

1. Doctor en Farmacia. Vocal de Farmacia de la Sociedad Andaluza de Hipertensión y Riesgo Vascular (SAHTA). Miembro del Grupo de Hipertensión y Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). Farmacéutico Comunitario. Granada.

2. Catedrático de Medicina Interna. Director del Instituto de Medicina y Dermatología. Unidad de Hipertensión. Hospital Clínico (IDIBAPS). Universidad de Barcelona.

3. Jefe de Sección de Nefrología. Director de la Unidad de Hipertensión Arterial y Valoración del Riesgo Vascular. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

La ingesta del sodio que contienen los alimentos y algunos medicamentos puede producir una elevación de los valores de presión arterial de los individuos. La Organización Mundial de la Salud recomienda de forma global no superar la ingesta diaria de 2 g de sodio en los adultos sanos (5 g de sal común). Para grupos de riesgo se establecen límites más estrictos (0,5-1,5 g de sodio diarios). En España se estima que cada persona consume al día 11 g de sal por término medio. Diversos estudios, realizados en distintas poblaciones, han podido objetivar una correlación directa entre la ingesta de sodio en la dieta y la prevalencia de hipertensión arterial. Otros estudios corroboran el efecto de la reducción del consumo de sal en la dieta sobre la disminución de los valores de presión arterial y de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Muchos medicamentos contienen una elevada cantidad de sodio por tener excipientes efervescentes (1 g de paracetamol efervescente puede llegar a aportar más de 0,5 g de sodio), de forma que, si su posología es cada 6-8 horas, pueden superar los límites diarios de sodio recomendados, incluso para un adulto sano. En este artículo se revisa la evidencia disponible sobre el efecto beneficioso de una dieta hiposódica para el control de la hipertensión, las consideraciones sobre el uso de analgésicos y AINE en los pacientes con enfermedad cardiovascular y se insiste en la advertencia de evitar, siempre que sea posible, el uso de medicamentos efervescentes, especialmente en los mayores de 50 años.

Continúa ➔

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE SAL Y DE ANALGÉSICOS EFERVESCENTES CON SODIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN Y RIESGO VASCULAR

SODIO Y ANALGÉSICOS EFERVESCENTES EN HIPERTENSIÓN Y RIESGO VASCULAR

INTRODUCCIÓN

La ingesta del sodio que contienen los alimentos y algunos medicamentos puede producir una elevación de los valores de presión arterial (PA) de los individuos. Esto puede llevar a una situación de riesgo para los pacientes que presentan hipertensión arterial (HTA) o cualquier otra forma de enfermedad cardiovascular¹.

En estos pacientes la existencia de procesos que cursan con dolor o inflamación es muy común, tanto más cuanto mayor es la edad de la población atendida. Antes de administrar analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a pacientes con enfermedad cardiovascular, es necesaria una reflexión sobre la idoneidad del uso de unos u otros analgésicos en relación con su capacidad de retener sodio y agua y, por tanto, de empeorar algunas de las situaciones clínicas de los pacientes, tales como la HTA, la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o la insuficiencia renal crónica (IRC)². Sin embargo, esta precaución muchas veces no es conocida, ni tomada en consideración por los médicos, farmacéuticos, ni por los propios pacientes. Conocer el contenido de sodio de determinados analgésicos y antiinflamatorios prescritos a un paciente con enfermedad cardiovascular puede ser tan relevante como conocer el contenido de glucosa de los fármacos prescritos a los pacientes diabéticos².

El objetivo de este documento es revisar la evidencia disponible sobre el efecto beneficioso de una dieta sin sal para el control de la HTA, las consideraciones sobre el uso de analgésicos o AINE en los pacientes con enfermedad cardiovascular e insistir en la advertencia de evitar, siempre que sea posible, el uso de medicamentos efervescentes.

RECOMENDACIONES DE INGESTA DIARIA DE SAL

En España se estima que cada persona consume al día 11 g de sal por término medio³. La cantidad diaria de sal presente en los alimentos que ingiere un individuo medio en España es de 3-4 g. Al sazonalos durante la preparación culinaria puede incrementarla entre 4 y 8 g, a lo que hay que sumar la que el individuo añade con el salero en el momento de la ingesta⁴.

Las necesidades fisiológicas de sodio (Na, PM= 23) en condiciones basales se estiman entre 184 y 230 mg diarios (8-10 mmol/d), y se ha establecido el consumo adecuado entre 460 y 920 mg diarios (20-40 mmol/día) o, en todo caso, por debajo de 1-1,5 g (43-65 mmol/día). Estas cifras de consumo recomendado corresponden aproximadamente a 2,5-3,8 g de cloruro sódico (NaCl, PM= 58), sal común o de mesa, estimándose que este aporte dietético de sal proviene mayoritariamente (aproximadamente un 75%) de alimentos precocinados o envasados^{1,2}.

La recomendación actual promovida globalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone establecer como límite máximo diario la ingesta de 2 g de sodio (87 mmol/día) en los adultos sanos, lo que aproximadamente corresponde a 5 g de cloruro sódico o sal común (1 g de cloruro sódico contiene 393,4 mg de sodio). Esta recomendación está enfocada tanto para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la población general (evitar la aparición de la enfermedad), como para la prevención primaria de los sujetos con riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, como son los hipertensos, o la prevención secundaria de los pacientes que ya han presentado episodios cardiovasculares (evitar la pro-

PALABRAS CLAVE

PALABRAS CLAVE EN ESPAÑOL

Sal, sodio, medicamentos efervescentes, formas efervescentes, analgésico, paracetamol, hipertensión, presión arterial elevada, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular.

PALABRAS CLAVE EN INGLÉS

Salt, sodium, effervescent drugs, effervescent formulations, analgesic, paracetamol (acetaminophen), hypertension, high blood pressure, cardiovascular risk, cardiovascular disease.

ABREVIATURAS

PA: presión arterial.
HTA: hipertensión arterial.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.
IRC: insuficiencia renal crónica.
PAS: presión arterial sistólica.
PAD: presión arterial diastólica.
SS: sal-sensibles.
SR: sal-resistentes.
COX: ciclooxigenasa.
AAS: ácido acetyl salicílico.

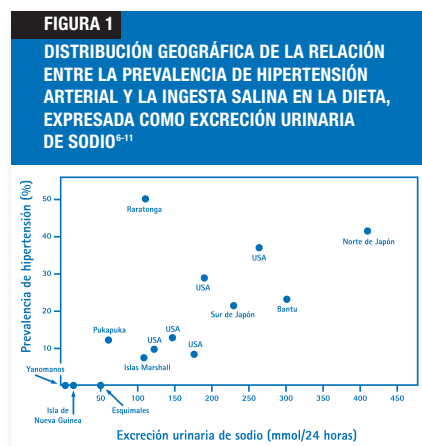
gresión de la enfermedad cardiovascular ya establecida). Sin embargo, para los grupos de riesgo se debería establecer un límite más estricto y se considera que los pacientes hipertensos, los adultos con cifras de PA normal-alta o superior, los ancianos y los niños deberían reducir el aporte hasta un máximo de 1,5 g de sodio al día (3,8 g/d de sal). Se ha puesto en evidencia que estos grupos de riesgo no son un segmento minoritario de la población, sino que llegan a representar más de un 70% de ésta, por lo que realmente la restricción a 2 g/d de sodio es incluso poco estricta. Más aún, en caso de falta de control de la HTA, o empeoramiento de la ICC o IRC, la restricción debe ser más intensa (<0,5-1 g/d de sodio; <1,3-2,5 g/d sal)^{1,2,5}.

REFLEXIÓN

ENTRE EL CONSUMO DE SAL, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La HTA, la ICC y la IRC se desarrollan por la acción combinada de dos grupos de factores: genéticos y ambientales (entre estos últimos el excesivo consumo de sal en la dieta). Desde hace muchos años se han realizado numerosos estudios epidemiológicos⁶⁻¹², en pequeños y grandes nú-

cleos de población, comparando la prevalencia de HTA entre comunidades con bajo o elevado consumo de sal en la dieta. El análisis de estos parámetros aporta resultados coincidentes con los de trabajos experimentales¹³ y clínicos¹⁴, dado que la mayoría de autores han podido objetivar una correlación directa entre la ingesta de sodio en la dieta y la prevalencia de HTA (Figura 1).



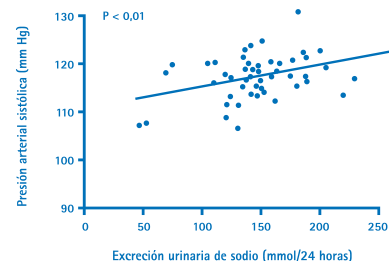
Cuando la ingesta diaria de sodio en la dieta (expresada como excreción urinaria de sodio) es inferior a los 60 mmol, como ocurre en poblaciones muy primitivas, la prevalencia de HTA es prácticamente nula (Figura 1). Por el contrario, cuando la ingesta diaria supera los 400 mmol, como sucede entre los pobladores de las zonas montañosas del norte de Japón, la prevalencia de HTA es del 40%. En aquellas poblaciones cuya ingesta diaria de sodio oscila entre los 60 y 400 mmol, la prevalencia de HTA fluctúa entre los dos extremos citados y su relación con la cantidad de sal ingerida es evidente⁶⁻¹¹.

En la interpretación de los estudios epidemiológicos, con frecuencia surge el problema de que se reflejan posibles diferencias en la PA, en función del consumo de sal, únicamente entre los individuos de una misma población. Para obviar estas dificultades se realizó un amplio estudio epidemiológico conocido como INTERSALT¹² con 52 centros distribuidos por toda la geografía mundial. El consumo de sal se analizó mediante una cuidadosa determinación de la excreción urinaria de sodio en orina de veinticuatro horas. La PA se determinó por especialistas entrenados, utilizando un esfigmomanómetro de mercurio en el que el valor cero se aleatorizaba para cada me-

didada, de forma que el investigador no pudiera conocer cuales eran los valores exactos de PA que estaba midiendo.

FIGURA 2

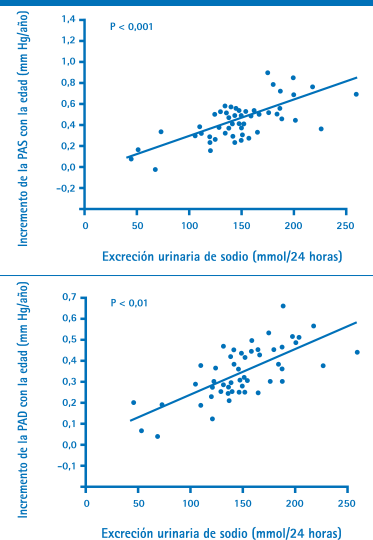
CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES MEDIOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y LA EXCRECIÓN URINARIA DE SODIO, AJUSTADA POR EDAD, SEXO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y CONSUMO DE ALCOHOL EN LOS 52 CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO INTERSALT¹²



El análisis de estos resultados puede dividirse en dos partes. Respecto al análisis intrapoblacional (en cada uno de los centros estudiados) pudo observarse (Figura 2) que, después de ajustar por edad y sexo, existía una relación directa estadísticamente significativa del consumo de sal con la presión arterial sistólica (PAS) en 39 de los 52 centros estudiados y con la presión arterial diastólica (PAD) en 33 de los centros estudiados¹².

FIGURA 3

CORRELACIÓN ENTRE EL INCREMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (ARRIBA) Y DIASTÓLICA (ABAJO) CON LA EDAD Y LA EXCRECIÓN URINARIA DE SODIO. DATOS AJUSTADOS POR LA EDAD, SEXO, ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y CONSUMO DE ALCOHOL EN LOS 52 CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO INTERSALT¹²



El análisis interprovincial (entre los diferentes centros) determinó, asimismo, una relación entre la excreción urinaria de sodio y el incremento de la PA con la edad (Figura 3), así como con la prevalencia de HTA, definida por cifras de PA superiores a 140/90 mmHg o por el uso de medicación antihipertensiva¹².

Law et al¹⁵ valoraron en un metaanálisis la relación entre el consumo de sal y la prevalencia de HTA. Se analizaron los resultados de veinticuatro estudios publicados en otras tantas comunidades, con un número total de 47.000 individuos. En conjunto, se derivaba una clara relación entre la PA y la excreción urinaria de sodio en veinticuatro horas, tanto en poblaciones subdesarrolladas como en países desarrollados y para todos los grupos de edad (Figura 4). De hecho, una variación en la excreción urinaria de sodio de veinticuatro horas de 100 mmol se asociaba a una variación de la PAS que oscilaba entre los 5 mmHg en los individuos más jóvenes (entre 15 y 19 años) y los 10 mmHg en los de edad más avanzada (entre 60 y 69 años).

Respecto al análisis en el seno de una misma población, aunque en muchos de los trabajos no se conseguía obtener una correlación significativa entre el consumo de sal y las cifras de PA, al analizar los resultados de todos los estudios considerados en conjunto, sí se obtenía una clara relación directa¹⁶. Por otro lado, datos epidemiológicos más recientes muestran con claridad una relación lineal directa entre el consumo de sal poblacional y la morbilidad cardiovascular, particularmente con la incidencia de accidente cerebrovascular¹⁷.

Otras revisiones sistemáticas también analizaron el efecto de la restricción de sal en la dieta sobre el control de la HTA¹⁸⁻²¹. Así en 2002, Hooper et al²¹ estudiaron individuos hipertensos sin tratamiento farmacológico que siguieron una dieta pobre en sodio y observaron una disminución de la PAS de 8 mmHg y de la PAD de 4,5 mmHg entre los 6 meses y 1 año después del inicio de esta dieta hiposódica. También constataron que los individuos hipertensos

con tratamiento farmacológico que siguen una dieta hiposódica podrían suspender el tratamiento y mantener cifras aproximadas de PA a las de los controles. Un año más tarde, He y Mac Gregor²² observaron que, en la población con HTA, la reducción del consumo de sal en la dieta se acompañaba de una disminución muy significativa de la PAS (3,9 mmHg) y de la PAD (1,9 mmHg), por lo que la restricción de sodio es un aspecto muy importante del tratamiento antihipertensivo.

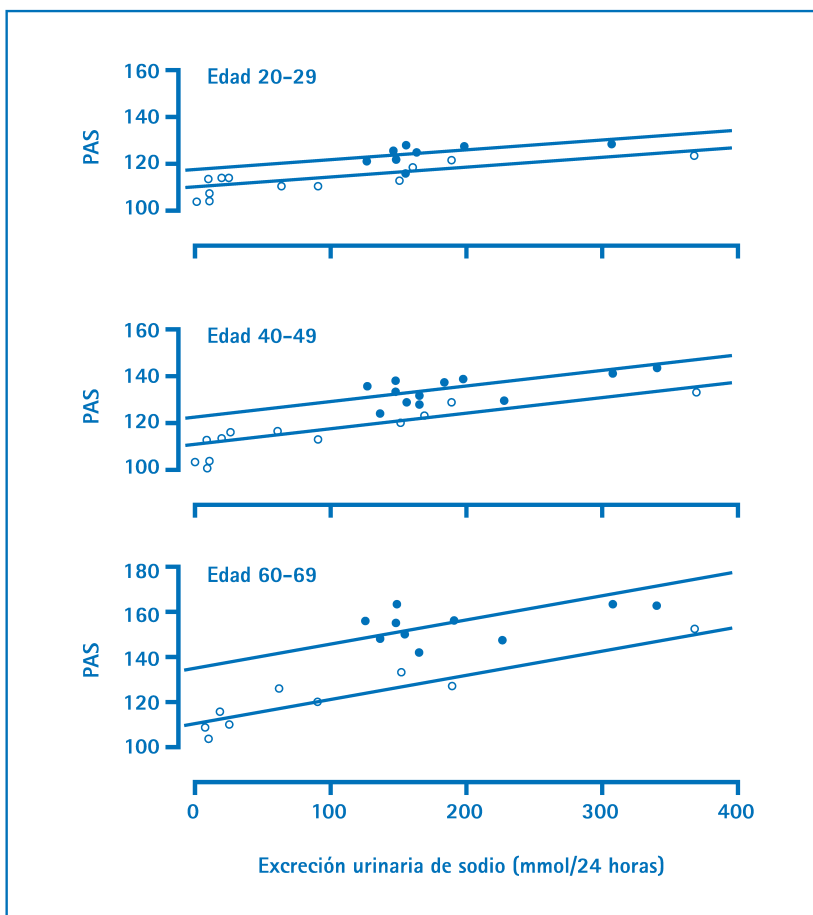
En 2004, se publicaron dos nuevas revisiones sistemáticas Cochrane²³, una con estudios cuya intervención era a largo plazo y otra a corto plazo. He y Mac Gregor²⁴ realizaron una nueva revisión de estudios a largo plazo (de al menos cuatro semanas de duración), en la que demostraron una correlación entre la disminución de la ingesta de sal y la magnitud de la reducción de la PA. Para la población hipertensa, lograron disminuir las cifras de PAS en 5,1 mmHg y las de PAD en 2,7 mmHg. Para los individuos normotensos, las reducciones logradas fueron de 2,0 mmHg en la PAS y de 1,0 mmHg en la PAD. Jurgens y Graudal²⁵ realizaron revisiones de estudios con intervenciones a corto plazo (de duración inferior a veintiocho días), logrando también grandes disminuciones de las cifras de PAS (4,2 mmHg) y de PAD (2,0 mmHg) en los hipertensos; pero no en los normotensos, donde las reducciones de PAS y de PAD fueron bastante menores, quizás debido a la corta duración de los estudios revisados.

El séptimo informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*²⁶, publicado en 2007, señala que, con una disminución de la ingesta de sodio a un máximo de 2,4 g diarios (6 g de sal), se logra una reducción media de la PAS de entre 2 y 8 mmHg.

Además de los mencionados estudios epidemiológicos, dos ensayos clínicos mostraron también el beneficio de la dieta hiposódica para lograr una reducción de la PA¹⁸. En el ensayo clínico TONE^{27,28} se logró un descenso en la PAS de 4,3 mmHg y en la PAD de 2,0 mmHg, con una reducción moderada en la ingesta de sal complementada por educación sanitaria, en individuos hipertensos con tratamiento farmacológico de entre 60 y 80 años. Además, el estudio constató que en el 33% de estos pacientes se puede evitar el reinicio del tratamiento farmacológico tras su suspensión. El ensayo clínico DASH²⁹, realizado tanto con individuos hipertensos como normotensos, observó

FIGURA 4

PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA EN RELACIÓN AL CONSUMO DE SODIO PARA LOS TRES GRUPOS DE EDAD EN LAS COMUNIDADES DESARROLLADAS (●) Y SUBDESARROLLADAS (○)¹⁵



que con la dieta DASH de bajo contenido en sodio se logra una reducción media de la PAS, después de treinta días, de 11,5 mmHg en los hipertensos y de 7,1 mmHg en los normotensos.

Cook et al³⁰, en el año 2007, realizaron un estudio observacional de ambicioso diseño para evaluar el efecto de la reducción de la ingesta de sal en la dieta sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Para ello, analizaron conjuntamente los datos de los sujetos con prehipertensión arterial (PAS 120-139 ó PAD 80-89 mmHg), sometidos a consejo y modificación dietética en dos ensayos clínicos distintos (TOHP I y TOHP II). Estos ensayos se habían diseñado para evaluar el efecto de la reducción del consumo de sodio en la dieta sobre la HTA y en ellos se logró una reducción media de la ingesta diaria de sodio de 1,75 g, lo que condujo a una reducción de la PAS y PAD de 1,2/0,7 mmHg respectivamente. El seguimiento de 2414 pacientes durante los 10-15 años siguientes a estos estudios ha demostrado una reducción del 20% en la mortalidad y del 25% en la aparición de acontecimientos cardiovasculares, lo que corrobora la gran eficacia y la relevancia clínica de las intervenciones para reducir el consumo de sal. En otro metaanálisis de He y Mac Gregor³¹ se apunta que con una reducción de 6 g de la ingesta diaria de sal se puede lograr una reducción de la PAS de aproximadamente 5 mmHg. Esto puede suponer una disminución del 24% de los accidentes cerebrovasculares y del 18% de las enfermedades coronarias, con lo que en todo el mundo se podrían evitar 2,5 millones de muertes anuales por causas de origen cardiovascular³².

Estos resultados concuerdan con los del metaanálisis de Strazzullo et al³³, que evidenciaron inequívocamente la relación entre el consumo elevado de sal y el aumento de los accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares. Una diferencia de 5 g en el consumo habitual de sodio diario se asoció a un incremento del 23% de la tasa de accidentes cerebrovasculares y del 17% para la tasa de enfermedades cardiovasculares. En sus conclusiones estiman que reducir 5 g el consumo diario en la población evitaría 1,5 millones de muertes por accidente cerebrovascular y 3 millones de muertes por enfermedad cardiovascular anualmente en todo el mundo.

Muy recientemente se ha publicado un estudio que valora el impacto en la salud de la reducción en la ingesta de sodio en Estados Unidos y concluye que aplicar el lí-

mite de 3 g/d reduciría alrededor de 10-15% la tasa de enfermedad coronaria, alrededor de 10-20% la tasa de infartos de miocardio, alrededor de 5-15% la tasa de accidentes cerebrovasculares y alrededor de 5-10% la tasa de mortalidad total, con un ahorro de 10-24 mil millones de dólares en gastos sanitarios³⁴. Extrapolado a España, en función del número de habitantes, el impacto económico en sanidad correspondería a 2-5 mil millones de euros.

SENSIBILIDAD Y RESISTENCIA A LA SAL EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL

La respuesta presora al excesivo consumo de sal no es idéntica en todos los individuos. Los sujetos que conocemos como sal-sensibles (SS) son los que responden con un aumento de la PA tras una sobrecarga salina, sean normotensos o hipertensos. Los individuos SS se definen como aquéllos que incrementan en más de un 10% sus niveles de PA al pasar de una dieta pobre en sal (9 mmol=207 mg de sodio/24 h) a una rica en sal (249 mmol=5.727 mg de sodio/24 h). Estos sujetos SS presentan una resistencia vascular periférica relativamente superior a la de los individuos que conocemos como sal-resistentes (SR), que no modifican su PA tras una sobrecarga salina³⁵. Además, los SS tienden a aumentar las resistencias vasculares cuando se realiza una sobrecarga de sal, contrariamente a lo observado en los individuos SR, en los que éstas disminuyen o no se modifican³⁶. Por otra parte, la sobrecarga salina en los individuos susceptibles produce una estimulación del sistema nervioso simpático y eleva la PA. Durante los periodos de ingesta elevada de sal, los sujetos SS presentan niveles superiores de noradrenalina y una mayor excreción urinaria de sodio³⁷⁻³⁹. Además, se ha descrito una correlación directa entre el consumo de sal y la masa ventricular^{40,41} y el exceso de sal se ha implicado también en la inducción de resistencia a la insulina, disfunción endotelial y mayor mortalidad⁴².

La prevalencia de sensibilidad a la sal alcanza al 50% de los hipertensos y aumenta con la edad⁴³. Esta distinción entre individuos SS y SR no es una característica exclusiva de los individuos hipertensos. Se ha demostrado que hasta el 20% de los individuos pertenecientes a la población sana normotensa presentan también un aumento de sus cifras de PA al ser so-

metidos a una dieta con alto contenido en cloruro sódico⁴⁴. Al haber un porcentaje elevado de sujetos SR, algunos autores aconsejan que la restricción de sal en la dieta debe plantearse sólo como una recomendación y que se deben priorizar otras medidas como la reducción de peso, el aumento de ejercicio y una dieta cardiosaludable⁴⁵. Existe el inconveniente de que no se dispone de una prueba sencilla para saber quién es sensible a la sal y quién no lo es, ya que para identificar si un paciente hipertenso es SS o SR es necesario someterlo a restricción de sodio durante un periodo no inferior a cuatro semanas y observar la evolución de sus cifras de PA, lo cual no siempre es posible⁴⁶. En todo caso, la OMS no considera el hecho de que algunos individuos sean SR como justificación para no desarrollar políticas internacionales de restricción de sodio en la dieta, pues entiende que esta medida, aunque no sea efectiva en un porcentaje de la población, tampoco es perjudicial para la salud¹.

EFFECTO DE ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Los analgésicos, los AINE no selectivos (inhibidores de la ciclooxigenasa 1 [COX-1] y de la ciclooxigenasa 2 [COX-2]) y los AINE selectivos (inhibidores de la COX-2) inducen un aumento de la PA en la población general y pueden favorecer el desarrollo de HTA².

Los AINE actúan inhibiendo la COX e impiden la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano⁴⁷. Los analgésicos como el paracetamol también actúan sobre la COX, aunque por su menor potencia antiinflamatoria su acción se manifiesta principalmente en el sistema nervioso central, inhibiendo la transmisión y percepción del dolor⁴⁸. Las prostaglandinas modulan el tono vascular, la hemodinámica glomerular, la homeostasis hidrosalina y la secreción de renina. En el hipertenso, a menudo existe un aumento de la activación del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina que conducen a vasoconstricción y retención renal de sodio y agua. Secundariamente, el riñón aumenta la liberación de prostaglandinas favoreciendo la vasodilatación y excreción renal de sodio y agua². Se postula que los AINE inhiben esta respuesta compensatoria, reducen la excreción

de sodio y aumentan la resistencia vascular renal y periférica, y con ello las cifras de PA^{49,50}. Estos efectos pueden ocurrir con cualquier AINE, aunque su intensidad es menor con sulindac, dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) y otros analgésicos, como paracetamol, particularmente si el uso es discontinuo o se utilizan dosis muy bajas. En los sujetos hipertensos, con o sin tratamiento antihipertensivo, tanto los AINE selectivos como los no selectivos inducen un aumento promedio de 3-6 mmHg en la PA, debido a estos efectos relacionados con su mecanismo de acción².

Pero además, es importante recordar que muchos analgésicos comúnmente auto-prescritos por el propio paciente, en particular paracetamol, AAS y AINE (aceclofenaco, diclofenaco, ibuprofeno, entre otros), contienen una elevada cantidad de sodio, por tener excipientes efervescentes (1 g de paracetamol efervescente puede llegar a aportar 567 mg de sodio), con lo que su uso puede contribuir al incremento *per se* de las cifras de PA, así como a una disminución de la eficacia de algunos medicamentos antihipertensivos, con el resultado final de un peor control de la HTA⁵⁰. Estos fármacos deben utilizarse con precaución y por poco tiempo en sujetos sanos, y deben evitarse completamente en pacientes hipertensos o con complicaciones cardíacas y renales. Esta exigencia no es difícil de cumplir, ya que existen presentaciones de estos analgésicos y AINE sin sodio, que facilitan su prescripción a estos pacientes en situación de riesgo².

ANALGÉSICOS DE ELECCIÓN EN EL PACIENTE CON RIESGO CARDIOVASCULAR

En pacientes ancianos con osteoartritis y patología cardiovascular o renal asociada no se deben prescribir AINE, salvo de forma ocasional. En esos casos, el primer escalón de los preparados analgésicos debe ser ocupado siempre por el paracetamol. Es importante que en su prescripción traten de evitarse los granulados, polvos o comprimidos efervescentes ya que, además de ser más caros, tienen un alto contenido en sodio que puede descompensar su enfermedad cardiovascular o renal. Tanto los responsables de la prescripción (médicos) como de la dispensación del medicamento (farmacéuticos) deben aconsejar al paciente en este sentido y advertirle de los perjuicios que puede causarle². Los comprimidos no efervescentes o las cápsulas no

suelen llevar sodio en grandes cantidades, por lo que son los medicamentos más seguros para pacientes con restricción de sodio. En caso de dificultad en la deglución, existen medicamentos líquidos (en solución oral) y granulados que se disuelven sin efervescencia y que, por tanto, contienen muy poco sodio⁵².

Las historias clínicas y farmacológicas de estos enfermos deben recoger la lista de los nombres comerciales de analgésicos prescritos o que están tomando como auto-prescripción. Cuando el paracetamol no sea suficiente, el médico puede prescribir preparados que lo asocian con codeína o con opioides tipo tramadol o fentanilo⁵³. Si el paciente ya está tomando un medicamento con elevado contenido en sodio, es posible que su retirada comporte una reducción de su PA. Después de retirar este medicamento, según sea la evolución de los niveles de PA del paciente, puede considerarse la reducción de la dosis del tratamiento antihipertensivo¹⁸.

CONTENIDO EN SODIO DE LOS DISTINTOS ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La circular sobre excipientes, publicada en 2008 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁵⁴, establece un límite de 1 mmol (23 mg) de sodio por unidad posológica máxima para los medicamentos administrados por vía oral y, en caso que se iguale o supere esta cantidad en una sola toma de un medicamento, obliga a declararlo en su ficha técnica, advirtiendo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que sigan una dieta pobre en sodio. Los medicamentos con cantidades inferiores a 10 mg por toma se consideran "esencialmente exentos de sodio".

La mayoría de los medicamentos contienen sodio, aunque en pequeñas cantidades. El contenido en sodio de los diferentes AINE y analgésicos no efervescentes disponibles en España es normalmente reducido, con cantidades que oscilan entre 2,5 y 20 mg por unidad posológica, debidas a excipientes minoritarios, como la sacarina sódica². Teniendo en cuenta las recomendaciones diarias de ingesta de sodio de la OMS¹, estas cantidades son realmente bajas, incluso para pacientes de grupos de riesgo (con HTA, ICC, IRC, etc.). Pero en los últimos años han proliferado

los preparados de paracetamol en forma efervescente, que se diseñan para lograr una rápida disolución del comprimido, con una liberación simultánea de dióxido de carbono. Estos comprimidos se administran en solución acuosa, de forma que se facilita su ingesta cuando existen dificultades para una salivación o deglución adecuadas. Además, la efervescencia enmascara el mal sabor de algunos medicamentos, al producir una sensación agradable⁵⁵.

Con algunas de estas formas efervescentes de paracetamol se ha logrado una mayor velocidad de absorción que con otras formas que no lo son. Esto ocurre al comparar las formas efervescentes con comprimidos de liberación lenta o administrados con muy poco volumen de agua, pero existen formulaciones de paracetamol en comprimido o en solución oral con similar velocidad de absorción que la de las formas efervescentes⁵⁶.

En España, la mayoría de formulaciones de paracetamol efervescente se presentan en dosis de 1 g y en forma de comprimidos o de sobres granulados. El contenido en sodio de dichos preparados oscila entre 376 y 567 mg. Para pacientes que tomen 1 g cada 8 o 12 horas esto supone un aporte suplementario de entre 752 y 1.701 mg, pudiendo superar los 2000 mg de sodio si se toman cuatro veces al día². Los pacientes con dietas hiposódicas deben hacer un gran esfuerzo para restringir su consumo diario de sal y este esfuerzo serviría de poco si, por otro lado, estuviesen ingiriendo medicamentos efervescentes con un gran aporte de sodio. Es relevante aumentar la información a los profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeras...) para que a su vez difundan esta recomendación entre sus pacientes.

Los excipientes efervescentes como bicarbonato sódico, carbonato sódico o citrato sódico favorecen la dispersión del comprimido cuando se añade agua, pero tienen el inconveniente de aportar gran cantidad de sodio⁵⁷. El sodio ingerido con la dieta es mayoritariamente cloruro sódico y, teniendo en cuenta que la mayoría de las formas farmacéuticas efervescentes contienen sodio en forma de bicarbonato, fosfato, citrato o carbonato, algunos autores cuestionan que estas sales sódicas que no aportan cloro puedan influir en el control de la PA¹⁸. Sin embargo, los ensayos clínicos publicados hasta el momento que comparan el efecto sobre la PA de diferentes sales sódicas tienen un tamaño muy pequeño y los resultados no son concluyentes⁵⁸.

Además, los estudios que relacionan directamente los efectos de los medicamentos efervescentes con el control de la PA son muy escasos, con muestras pequeñas y diseños de tipo observacional o cuasiexperimental⁵⁹⁻⁶¹, y ofrecen, en consecuencia, un nivel de evidencia bajo, por lo que actualmente no se puede descartar para ninguna sal sódica su potencial capacidad para la retención de líquidos, lo que obliga a ser cautos, especialmente en aquellos pacientes que cursan con edemas, como los que presentan ICC, IRC o insuficiencia hepática¹⁸. Algunas publicaciones han descrito problemas de control de las cifras de PA en hipertensos con procesos reumáticos crónicos que, mediante autoprescripción, ingieren 1 g/8 h de paracetamol efervescente^{2,51}. Otros muestran la ganancia de peso obtenida en pacientes con enfermedad renal terminal que toman un compuesto de paracetamol y codeína efervescente⁶². También se han descrito casos de descompensación de una cardiopatía o empeoramiento de la HTA⁶³⁻⁶⁵ y casos de hipernatremia, uno de ellos mortal^{66,67}.

CONSEJO FARMACÉUTICO SOBRE CONSUMO DE ANALGÉSICOS EFERVESCENTES CON SODIO

En general, todas las personas consumen demasiado sodio en la dieta, muy por encima de los 2 g diarios recomendados por la OMS¹. Es obvio que a un individuo que consuma 10 g de sodio en su dieta diaria debe afectarle menos el ingerir 2 o 3 comprimidos de un analgésico efervescente que a otra persona que sólo consuma 1 g de sodio diariamente. Tampoco es lo mismo que el tratamiento con analgésicos efervescentes que contienen sodio deba realizarlo el paciente de forma puntual por un dolor agudo, que si debe seguirlo de forma crónica, donde siempre es más aconsejable utilizar formas farmacéuticas que no contengan sodio. También influyen la edad del paciente, el número de comprimidos efervescentes que deba tomar al día y los factores de riesgo y enfermedades que tenga asociados. Pero, por precaución, el farmacéutico debe hacer la recomendación de evitar los comprimidos efervescentes a todos sus pacientes, insistiendo especialmente en los mayores de 50 años; sobre todo si presentan: HTA, ICC, IRC, edemas, obesidad, diabetes, osteoporosis y algunas otras patologías².

Cada día, se detectan en las farmacias muchos pacientes con estas patologías y los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios deben incorporar la recomendación de restringir los medicamentos efervescentes dentro de su protocolo de actuación diario, ofreciendo atención personalizada a estos pacientes y recomendándoles formas galénicas de paracetamol en comprimido, en solución oral o en polvo para solución oral, que tienen la misma velocidad de absorción que las formas efervescentes. Un grupo de farmacéuticos comunitarios, publicaron en 2009 un trabajo desarrollado en el marco de un programa de Atención Farmacéutica, en el que se intervino sobre 34 pacientes ancianos con HTA tratada pero mal controlada, que tomaban 3 g diarios de paracetamol en forma efervescente para la artrosis⁶⁰. El aporte diario de sodio (principalmente en sales de bicarbonato y carbonato) de este paracetamol efervescente era de 74 mmol. La PA inicial de los 34 pacientes era elevada (rango: PAS 153-168 mmHg y PAD 92-99 mmHg). El seguimiento de la PA de estos pacientes durante 4 semanas o más, tras la sustitución del paracetamol efervescente por una forma sin aporte de sodio, puso en evidencia la reducción significativa de la PAS en 13,1 mmHg (IC: 95% 11,9-14,3, $p<0,0001$) y de la PAD en 2,5 mmHg (IC: 95% 2,1-2,9, $p<0,0001$). No hubo cambios de medicación en el periodo de estudio y el peso y los hábitos de vida de los pacientes permanecieron estables. Una revisión detallada de la farmacoterapia y los hábitos de vida no reveló ninguna otra causa para la bajada de la PA. Los autores concluyeron que la causa de la HTA se debía al elevado aporte de sodio de los excipientes efervescentes, e insistían en la advertencia de evitar el uso de medicamentos efervescentes en pacientes hipertensos. A pesar de que no hay muchos estudios publicados en España sobre este tema y de que este estudio presenta algunos sesgos, se consiguió una importante reducción de los valores medios de PA de estos pacientes, por lo que esta iniciativa llevada a cabo por farmacéuticos, podría servir de modelo para futuras experiencias con un mayor número de pacientes.

Los farmacéuticos comunitarios poseen una gran influencia y responsabilidad en la indicación de medicamentos a sus pacientes, sobre todo en aquellos que se usan para síntomas menores, como los analgésicos. Además, el farmacéutico, al estar en contacto con el paciente más asiduamente que el resto de profesionales sani-

tarios, tiene mayor capacidad para valorar de forma global toda la medicación que utiliza. Por ello, debe difundir y recomendar a sus pacientes esta precaución en el uso de medicamentos efervescentes.

CONCLUSIONES

Un gran número de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han puesto de manifiesto una clara e irrefutable relación entre la ingesta de sodio, la prevalencia de HTA, el aumento de las cifras de PA con la edad y el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los médicos y farmacéuticos deben plantearse seriamente la consideración de evitar la prescripción o indicación de medicamentos que añadan sodio a la dieta diaria de todos sus pacientes, ya que con esto se logra una reducción significativa de las cifras de PA en el global de los pacientes hipertensos. Para ello, sería muy importante tratar de suprimir, o al menos reducir, el uso de medicamentos efervescentes, que habitualmente contienen cantidades elevadas de sodio en su composición y cuya ingesta puede hacer que se superen en ocasiones los límites diarios de consumo de sodio recomendados, incluso para las personas sanas. Además, hay pacientes que requieren una especial precaución, como los que están siguiendo dietas hiposódicas, o los que presentan HTA, ICC, IRC y otros problemas de retención de líquidos, como las embarazadas. En estos pacientes, se debería ser mucho más estricto en la recomendación de suprimir totalmente el uso de medicamentos efervescentes, siempre que sea posible. Este artículo de revisión pone de manifiesto la oportunidad y necesidad de efectuar un análisis más exhaustivo de aquellos medicamentos y alimentos con sodio que pueden contribuir a aumentar significativamente el riesgo cardiovascular de todos los individuos. **FC**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pedro Armando (Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba-Argentina), por su aportación en la revisión de este artículo. A Laboratorios Ferrer, por su colaboración para la publicación de esta revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. Reducir el consumo de sal en la población. Informe de un Foro de la OMS y de una reunión técnica, 5-7 Octubre 2006, París, Francia. Ginebra: OMS; 2007.
- Coca A, Aranda P, Bertomeu V, Conthe P, Marin R, Pinilla B. Problemática de los analgésicos con sodio en el paciente con riesgo cardiovascular. Badalona: EUROMEDICE; 2009.
- Estrategia NAOS (Estrategia para la Nutrición, Actividad física y prevención de la Obesidad). Ministerio de Sanidad y Consumo [último acceso: 12 de agosto de 2010]. Disponible en: http://www.naos.aesan.msc.es/csym/nutricion_saludable/recomendaciones/recomendacion0003.html.
- Coca A, de la Sierra A. El consumo excesivo de sal en la dieta y la hipertensión arterial esencial. I: evidencia epidemiológica, experimental y clínica. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 307-13.
- Ayala C, Kuklina EV, Peralez J, Keenan NL, Labarthe DR. Application of lower sodium intake recommendations to adults - United States, 1999-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 281-3.
- Scott EM, Griffith JV, Hoskins DD, Whaley RD. Serum-cholesterol levels and blood pressure of Alaskan Eskimo men. *Lancet* 1958; 272(7048): 667-78.
- Shaper AG. Cardiovascular studies in the Samburu tribe of Northern Kenya. *Am Heart J* 1962; 63: 347-50.
- Prior IAM, Evans JG, Harvey HP, Davidson F, Lindsey M. Sodium intake and blood pressure in two Polynesian populations. *N Engl J Med* 1968; 279: 515-20.
- Lowenstein FW. Blood pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics. A review of the literature and an investigation in two tribes of Brazil Indians. *Lancet* 1961; 277(7173): 389-92.
- Sasaki N. The relationship of salt intake to hypertension in the Japanese. *Geriatrics* 1964; 19: 735-44.
- Page LB, Danion A, Moellering RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 1974; 49: 1132-48.
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-28.
- Dahl LK. Effects of chronic excess salt feeding. Induction of self-sustained hypertension in rats. *J Exp Med* 1961; 114: 231-6.
- Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC. "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N Engl J Med* 1987; 317: 1043-8.
- Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I-Analysis of observational data among populations. *Br Med J* 1991; 302: 811-5.
- Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II-Analysis of observational data within populations. *Br Med J* 1991; 302: 815-8.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9.
- Sastre I, Fernández-Llímós F, Castro F. Sal, riesgo cardiovascular y medicamentos desaconsejados en dietas hiposódicas. *FAP* 2009; 7(2): 75-83.
- Guía de práctica clínica sobre hipertensión arterial. Dirección de asistencia sanitaria de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; Vitoria-Gasteiz: 2002.
- Metodología de la elaboración de una recomendación en la Guía de práctica clínica de la hipertensión arterial: eficacia de la dieta hiposódica. *In-fac* 2002; 10(5): 23-9.
- Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ* 2002; 325(7365): 628.
- He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42: 1093-99.
- Rotaeche del Campo R, Aguirrezabala Jaca J, Balagué Gea L, Gorroñogaita Iturbe A, Idarreta Mendiola I, Mariñelarena Mañeru et al. Guía de práctica clínica sobre hipertensión arterial (actualización 2007). Vitoria-Gasteiz; Osakidetza GPC: 2008.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD004937. DOI: 10.1002/14651858.CD004937.
- Jurgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD004022.
- Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension* 2003; 42(6): 1206-52.
- Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non pharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; 279: 839-46.
- Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the trial of non pharmacologic interventions in the elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161(6): 85-93.
- 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* 2001; 344: 3-10.
- 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* 2007; 334: 885-92.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 761-70.
- He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009; 6: 363-84.
- Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; 24(339): b4567.
- 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* 2010; 362(7): 590-9.
- De la Sierra A, Lluich MM, Coca A, Aguilera MT, Sánchez M, Sierra C, et al. Assessment of salt sensitivity in essential hypertension by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995; 8: 970-7.
- Sullivan JM. Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension* 1991; 17(Suppl 1): I61-8.
- Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM, Massry SG. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 1982; 21: 371-8.
- De la Sierra A, Lluich MM, Coca A, Aguilera MT, Giner V, Bragulat E, Urbano-Márquez A. Fluid, ionic and hormonal changes induced by high salt intake in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients. *Clin Sci* 1996; 91: 155-61.
- Bragulat E, De la Sierra A, Antonio MT, Coca A. Endothelial dysfunction in salt sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 444-8.
- Coca A, De la Sierra A. Salt sensitivity and left ventricular hypertrophy. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 91-101.
- Schmieder RE, Messerli FH, Caraveglia GE, Núñez BE. Dietary salt intake: a determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 951-6.
- Organización Mundial de la Salud. Dieta, nutrición y la prevención de enfermedades crónicas. Informe de una consulta a expertos conjunta de la OMS/OAA. Ginebra: OMS; 2003.
- Coca A. Hipertensión esencial, sensibilidad a la sal y riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2004; XXIV (número extraordinario I): 13.
- Sharma AM, Schattentfroth S, Kribben A, Distler A. Reliability of salt-sensitivity testing in normotensive subjects. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 632-4.
- De Luis Román D, Aller R, Bustamante Bustamante J. Aspectos terapéuticos de la dieta en la hipertensión arterial. *Nefro Plus* 2008; 1(1): 39-46.
- Club del Hipertenso. La nutrición del hipertenso. ¿Debe el hipertenso disminuir el consumo de sal? Recomendaciones de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial [último acceso: 12 de agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.seh-leha.org/club/nutricion.htm>.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.
- Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12: 269-80.
- Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and the risk of hypertension in the US women. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2204-8.
- Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, Willett WC, Speizer FE, Curhan GC. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in the US women. *Hypertension* 2002; 40: 604-8.
- Douglas L, Akil M. Sodium in soluble paracetamol may be linked to raise blood pressure. *BMJ* 2006; 332: 1133-5.
- Medicamentos desaconsejados en caso de dietas sin sal. CedimCat. Centro de Información de Medicamentos de Cataluña [último acceso: 13 de agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.cedimcat.info/html/es/dir2456/doc10990.html>.
- Combination analgesics. Bandolier. Evidence-based health care. Extra December 2005. p.1-9 [último acceso: 13 de agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbando/combo.pdf>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular 2/2008. Instrucción sobre excipientes: Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. 5 de marzo de 2008.
- García Sánchez MJ, Santos Buelga D. Formas orales sólidas (III). En: Monografías galénicas. Madrid: Glaxo; 1993.
- Farré M, Roset PN, Abanades S, Menoyo E, Alvarez Y, Rovira M, Baena A. Study of paracetamol 1 g oral solution bioavailability. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2008; 30: 37-41.
- McEntee JE. Information about sodium in medicines is available. *BMJ* 2008; 337: a599.
- Benítez Camps M. ¿El paracetamol efervescente empeora los controles de la hipertensión arterial? *AMF* 2009; 5(4): 232-4.
- Alsina M, Font A, Besa M, de la Poza MA, Oller M, Vila M, et al. Resultado del control tensional tras la retirada de analgésicos efervescentes en hipertensos. *Hipertens Riesgo Vasc* 2009; 26(4): e1-e21.
- Úbeda A, Llopico J, Sánchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18(5): 417-9.
- Bendahan G, Lizano I, Rodríguez E, Cortés PJ, Sorribes M, Modamio P. El sodio como excipiente de medicamentos podría relacionarse con elevación de la tensión arterial en pacientes hipertensos. XII Congreso Nacional de Farmacéuticos de Atención Primaria. Oviedo 2007. Farmacia de Atención Primaria 2007; 5(3): 90.
- Geddes CC, Houston M, Pediani L, Munday A, Mun Woo Y. Excess interdialytic sodium intake is not always dietary. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 223.
- Berbel León S, Iglesias Franco H. Miocardiopatía dilatada: a propósito de un caso. *Medifam* 2003; 13: 314-9.
- Panchmatia K, Jolobe OMP. Contraindicaciones to Solpadol. *Pharm J* 1993; 251: 73.
- Palomo Sanz V, Orío Moreno E, Zancada Martínez B, Morales Gutiérrez F. Una mala elección. *Medicina General* 2004; 65: 380-1.
- Adams MW, Chrispin P, Spice M. An unusual paracetamol overdose. *J R Soc Med* 2004; 97(5): 256.
- Siau K, Khanna A. Hyponatremia secondary to soluble paracetamol use in an elderly man: a case report. *Cases J* 2009; 2: 6707 [último acceso: 14 de octubre de 2010]. Disponible en: <http://www.casesjournal.com/content/2/1/6707>.