

El sodio como excipiente de medicamentos y su potencial relación con la elevación de la presión arterial

LIZANO-DÍEZ I¹, BENDAHAN G², RODRÍGUEZ E², LASTRA CF¹, MARIÑO EL¹, MODAMIO P¹

1 Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Departamento de Farmacia, y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona (UB), Barcelona (España)

2 Servicio de Atención Primaria Esquerra de Barcelona. Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona (España)

Fecha de recepción: 14/01/2021 - Fecha de aceptación: 11/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300007>

RESUMEN

Objetivos: Conocer la composición cuantitativa de sodio en las formas farmacéuticas efervescentes y en soluciones de analgésicos, suplementos de calcio y mucolíticos utilizadas crónicamente; evaluar en qué proporción se tiene en cuenta el potencial riesgo a la hora de prescribir estos medicamentos a pacientes hipertensos y analizar si la toma de estas formas farmacéuticas por la población hipertensa se acompañaba de una descompensación de los valores de presión arterial (PA). **Métodos:** Se calculó el porcentaje de hipertensos tratados con paracetamol, calcio y acetilcisteína efervescentes (bicarbonato y carbonato sódico) en 10 Centros de Atención Primaria. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con grupo control (ajustado por edad y género) en uno de los centros; seguimiento de un año. Las variables estudiadas fueron: PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) pre-post inicio del tratamiento con las formas farmacéuticas efervescentes, considerando clínica-

mente relevantes incrementos >5 mmHg; intensificación del tratamiento antihipertensivo.

Resultados: Un 7,7% (rango: 5,4%-9,9%) de pacientes hipertensos se trataron con los medicamentos efervescentes estudiados. El porcentaje de hipertensos que mostraron un aumento de PAS relevante fue significativamente superior en el grupo tratado con medicamentos efervescentes en comparación al del grupo control: 35,9% (IC 95% 27,2%-44,6%) vs. 18,8% (IC 95% 12,7%-24,8%) y también respecto a la intensificación del tratamiento antihipertensivo, 46,6% (IC 95% 37,5%-55,6%) vs. 30% (IC 95% 22,9%-37,1%).

Conclusiones: La sensibilización al potencial efecto adverso es muy variable. Los medicamentos efervescentes que incluyen carbonato-bicarbonato de sodio pueden incrementar la PA. El uso de las formas farmacéuticas efervescentes, especialmente en pacientes de riesgo, debe evitarse.

Palabras clave: **Medicamento, excipiente, sodio, hipertensión arterial, atención primaria, seguridad del paciente.**

Sodium as a drug excipient and its potential relationship with blood pressure elevation

SUMMARY

Aim: To know the quantitative composition of sodium in effervescent pharmaceutical forms and in solutions of analgesics, calcium supplements and mucolytics used chronically; to evaluate in what proportion the potential risk is taken into account when prescribing these drugs to hypertensive patients and to analyze whether the taking of these pharmaceutical forms by the hypertensive population was accompanied by a decompensation of blood pressure (BP) values.

Methods: The percentage of hypertensive patients treated with effervescent

paracetamol, calcium and acetylcysteine (bicarbonate and sodium carbonate) in 10 Primary Care Centers was calculated. A retrospective cohort study with a control group (adjusted for age and gender) was carried out in one of the centers. The follow-up was one year. The study variables were systolic (SBP) and diastolic (DBP) pre-post initiation of treatment with effervescent preparations, considering clinically relevant increases >5 mmHg; intensification of antihypertensive treatment.

Results: 7.7% (range 5.4%-9.9%) of hypertensive patients were treated with

the study effervescent drugs. The percentage of hypertensive patients who showed a relevant increase in SBP was significantly higher in the group treated with effervescent drugs compared to the control group: 35.9% (95% CI 27.2%-44.6%) vs. 18.8% (95% CI 12.7%-24.8%) and also regarding the intensification of antihypertensive treatment, 46.6% (95% CI 37.5%-55.6%) vs. 30% (95% CI 22.9%-37.1%).

Conclusions: Sensitivity to the potential adverse effect is highly variable. Effervescent medications that include sodium carbonate-bicarbonate can increase BP. The use of effervescent pharmaceutical forms, especially in patients at risk, should be avoided.

Key words: **Drug, excipient, sodium, high blood pressure, primary care, patient safety.**

INTRODUCCIÓN

El aporte de sodio al organismo debido a la ingesta de nutrientes¹ y a la administración de medicamentos puede elevar las cifras de presión arterial (PA) y provocar una situación de riesgo clínicamente relevante, entre otros, para los pacientes hipertensos. Las necesidades diarias de sal establecidas son pequeñas, unos 4 gramos al día, que equivalen a 1,6 gramos de sodio diarios (1 gramo de cloruro sódico contiene 390 miligramos de sodio). La Organización Mundial de la Salud (OMS)² recomienda a los adultos no superar la ingesta de 5 gramos de sal al día o, lo que es lo mismo, 2 gramos de sodio diarios.

Las sales de sodio suelen utilizarse como excipientes en la formulación de medicamentos para ayudar a mejorar la solubilidad, especialmente las efervescentes. El contenido en sodio de estos medicamentos puede llegar a ser del orden de 500 miligramos por dosis, de manera que en pautas posológicas establecidas cada 6-8 horas se puede llegar a superar el límite recomendado anteriormente mencionado. Por este motivo, resulta interesante saber si se prescribe este tipo de medicamentos con alto contenido en sodio a pacientes que siguen una dieta hiposódica, con las desventajas que comporta.

Inicialmente existía información limitada que sugería que el aumento de PA únicamente era posible si en la sal el sodio estaba unido a cloruro, así que este efecto no se manifestaba en el caso de otras sales como el bicarbonato o el citrato^{1,3-5}. No obstante, en la ficha técnica⁶ de cada uno de los medicamentos que incluyen estas sales consta la cantidad de sodio que contienen por unidad de dosificación y seguidamente aparece una advertencia dirigida a las personas que siguen dietas hiposódicas, indicando claramente que deberá tenerse en cuenta. Sin embargo, esta información creemos que no queda destacada en la promoción del medicamento y en muchos casos el prescriptor puede que no sea del todo conocedor de ella.

En las consultas de Atención Primaria de España se han ido observando casos donde pacientes que tomaban formas farmacéuticas efervescentes mostraban un aumento en los valores de PA (sin ninguna otra causa aparente) o la aparición de edemas. Sin embargo, estos casos no se publicaron ni se notificaron en los sistemas de farmacovigilancia durante mucho tiempo.

Es cierto que las formas farmacéuticas efervescentes son aceptadas por el paciente y especialmente adecuadas para aquellos con problemas de deglución. No obstante, la incertidumbre existente sobre la incidencia del aporte de sodio como excipiente de medicamentos y su influencia sobre la PA en condiciones reales condujeron a la realización del presente trabajo. Así, los objetivos fueron, en primer lugar, conocer la composición cuantitativa de sodio en las formas farmacéuticas efervescentes y en soluciones de analgésicos, suplementos de calcio y mucolíticos utilizadas crónicamente. En segundo lugar, evaluar en qué proporción se tiene en cuenta el potencial riesgo a la hora de prescribir estos medicamentos a pacientes hipertensos. Finalmente, analizar si la toma de estas formas farmacéuticas por la población hipertensa se acompañaba de una descompensación de los valores de PA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y selección de la población de estudio

Inicialmente, se determinaron cuáles eran los analgésicos,

suplementos de calcio y mucolíticos más prescritos en las formas farmacéuticas efervescentes y soluciones, evaluando la prescripción de estos medicamentos de enero a junio de 2006 en los 10 Centros de Atención Primaria (CAP) de un Servicio de Atención Primaria (SAP) de la ciudad de Barcelona (Cataluña, España).

En segundo lugar, y con el fin de evaluar si la toma de estas presentaciones en la población hipertensa iba acompañada de una descompensación de la PA, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo con grupo control. La cohorte inicial estaba formada por 290 pacientes con registro de hipertensión, que estuvieran tomando cualquiera de las presentaciones identificadas y asignados a uno de los CAP del SAP (cobertura poblacional de 31.665 habitantes)⁷. Como grupo control, ajustando por edad y género, inicialmente se seleccionaron de forma aleatoria 283 pacientes hipertensos sin el factor de exposición (no tomaban medicamentos efervescentes), asignados al mismo CAP. Tras un análisis preliminar de disponibilidad de datos clínicos, la muestra final de estudio fue de 118 pacientes en la cohorte y 160 en el grupo control, de los que se dispuso de datos de PA antes-después.

El seguimiento de los pacientes fue de un año. Las variables de estudio para el grupo intervención se recogieron entre los 4-6 meses previos a la toma de medicamentos efervescentes (pre-intervención) y los 4-6 meses posteriores al inicio de este tratamiento (post-intervención). Para el grupo control, se recogieron las variables entre los primeros y los últimos 4-6 meses del periodo de estudio.

Fuentes de información

A partir de la ficha técnica⁶ se registró la composición cuantitativa de sodio como excipiente y el tipo de sal en los medicamentos de estudio. Se utilizó el aplicativo farmacéutico del *Institut Català de la Salut* (ICS, la empresa pública proveedora de servicios de salud más grande de la comunidad autónoma de Cataluña), que recoge las recetas facturadas a cargo del *Servei Català de la Salut* (CatSalut, organismo encargado del sistema de prestaciones sanitarias públicas en dicha comunidad autónoma) y la historia clínica informatizada.

Variables de estudio

Edad, género, CAP, diagnóstico de hipertensión, tipo de fármaco efervescente, dosis, pauta (aguda o crónica), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), cambios ligeros de PA (modificaciones <5 mmHg), inicio de tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (agudo o crónico) e intensificación del tratamiento antihipertensivo (incremento de dosis, adición de un fármaco o ambas). En la cohorte, las medidas de PAS y PAD fueron: 1) previas al inicio de tratamiento con alguno/s de los medicamentos seleccionados (media de las dos PA registradas antes del comienzo de la prescripción), y 2) PAD y PAS posteriores al inicio del tratamiento (media de las dos PA registradas después del comienzo de la prescripción). Las modificaciones de PA fueron: a) aumento si la PAD o PAS posteriores eran ≥ 5 mmHg, o b) descenso si la PAD o PAS posteriores disminuían en ≥ 5 mmHg. En el grupo control, las medidas de PAS y PAD fueron: 1) previas (media de las dos primeras PA registradas en el 2006), y 2) PAD y PAS posteriores (media de las dos últimas PA registradas en el 2006).

Análisis de los datos

Se realizó un análisis estadístico descriptivo asumiendo la normalidad de la distribución de las variables estudiadas, presentando las variables continuas con la media y su desviación estándar y las cualitativas con porcentajes. Para comparar las variables continuas se utilizó el test *t* de Student (nivel de significación estadística: $p < 0,05$) y para comparar las cualitativas se calcularon las proporciones con su intervalo de confianza (IC) al 95%. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS.

Aspectos éticos

El tratamiento de los datos retrospectivos se realizó de acuerdo con la ley de protección de datos de carácter personal vigente, manteniendo la confidencialidad de la información a través de la asignación de códigos a los casos y la anonimización de los registros.

RESULTADOS

Las tablas 1 y 2 recogen el contenido de sodio de los medicamentos efervescentes más prescritos en los 10 CAP del SAP donde se realizó el estudio.

Un 7,7% de pacientes hipertensos del conjunto del SAP estaban tratados con estos medicamentos, presentando una amplia variabilidad entre centros (5,4%-9,9%) (figura 1). Los grupos de estudio fueron homogéneos (tabla 3). En el

grupo exposición hubo un incremento de la PA que resultó ser estadísticamente significativo sólo en el caso de la PAS (tabla 4). En cambio, en la comparación entre grupos de las diferencias de PA entre los periodos pre y post, se observaron diferencias significativas tanto en la PAS como en la PAD ($p < 0,003$ y $p < 0,007$, respectivamente).

Asimismo, la intensificación del tratamiento antihipertensivo observada en el grupo tratado con medicamentos efervescentes fue significativamente superior a la del grupo control (figura 2). También se observó que a un 2,6% de los pacientes con preparados efervescentes se les disminuyó el tratamiento antihipertensivo durante el periodo estudiado frente a un 11,5% en el grupo control.

A partir de los pacientes hipertensos finalmente seleccionados para el estudio de cohortes ($n=118$), un 70,3% fueron tratados con paracetamol, un 21,2% con acetilcisteína y un 8,5% con carbonato cálcico. Entre los pacientes tratados con paracetamol, las pautas de 1 gramo cada 24 horas o cada 12 horas se prescribieron crónicamente en el 25,3% y 13,25% de los casos respectivamente, mientras que la de 1 gramo cada 8 horas se pautó en el 33,73% de los casos de forma aguda. La pauta no periódica supuso un 27,71% de los casos.

En el grupo tratado con preparados efervescentes, un 4,2% de los pacientes iniciaron tratamiento con AINEs, mientras que en la cohorte sin factor de exposición se inició en un 23% de los casos.

Tabla 1. Descripción cuantitativa del contenido en sodio⁶

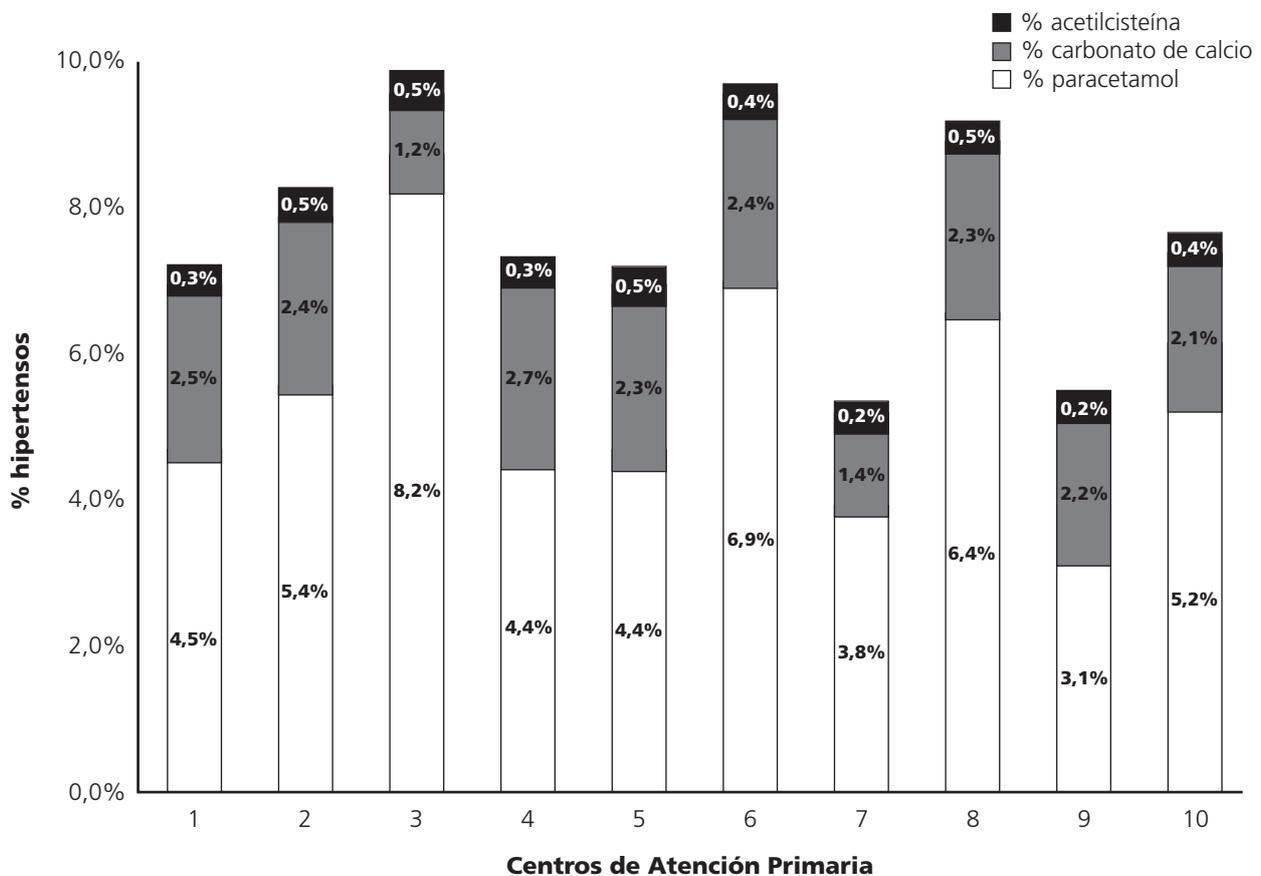
CN	Medicamento	Principio activo	Cantidad de sodio* (mg)
933564.9	Efferalgan® 500 mg, 20 comprimidos efervescentes	paracetamol	412,35
933416.1	Efferalgan® 1 g, 20 comprimidos efervescentes	paracetamol	567
866947.9	Efferalgan® 1 g, 40 comprimidos efervescentes	paracetamol	567
803551.9	Xumadol® 1 g, 40 sobres con granulado efervescente	paracetamol	528,7
801928.1	Xumadol® 1 g, 20 sobres con granulado efervescente	paracetamol	528,7
746958.2	Dafalgan® 1 g, 40 comprimidos efervescentes	paracetamol	552
669549.4	CodEfferalgan® 500/30 mg, 20 comprimidos efervescentes	paracetamol/codeína	380
764951.9	Calcium Sandoz Forte D® 500 mg+400 UI, 60 comprimidos efervescentes	carbonato cálcico	68,45
884403.6	Flumil Forte® 600 mg, 20 comprimidos efervescentes	acetilcisteína	350

*: por unidad de dosificación (comprimido efervescente, sobre).

Tabla 2. Descripción del tipo de sal sódica⁶

Medicamento	Bicarbonato*	Carbonato	Docusato**	Sacarina	Benzoato	Citrato
Efferalgan®	x	x	x	x	x	
Xumadol®	x	x		x		x
Dafalgan®	x	x	x	x		
CodEfferalgan®	x	x	x		x	
Flumil Forte®	x					
Calcium-Sandoz Forte D®	x					

*: bicarbonato o hidrogenocarbonato; **: docusato o diocilsulfosuccinato.

Figura 1. Distribución del porcentaje de pacientes hipertensos tratados con medicamentos efervescentes en los 10 centros

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos se puede decir que el aporte de sodio a partir de los medicamentos en la población hipertensa puede afectar a la PA y generar una intensificación de la farmacoterapia antihipertensiva, comportando una cascada terapéutica y un riesgo de aumento de efectos adversos no deseables. Este hallazgo es especialmente relevante en cuanto a que ninguno de los preparados estudiados contenía cloruro sódico, sino que mayoritariamente correspondía a los aniones bicarbonato y carbonato, sales de sodio que algunos autores consideraban seguras^{1,3-5}.

Aunque la causalidad directa no se confirmó en el momento del estudio, algunos autores^{8,9} ya en el año 2000 no dudaron en emprender intervenciones dirigidas a disminuir la utilización de las formas efervescentes, partiendo de la hipótesis, no confirmada, de que, controlando el aporte de sodio a partir de los medicamentos, y por tanto su ingesta, se podría favorecer la retirada de algún fármaco antihipertensivo en población previamente tratada con formas efervescentes. Nuestros resultados están en consonancia con esta hipótesis, ya que se pudo observar una intensificación del tratamiento en el grupo exposición, con el incremento potencial descrito de riesgo de efectos adversos e interacciones innecesarios que ello implicaba.

El elevado contenido en sodio de los medicamentos efervescentes estudiados resulta especialmente relevante en tanto en cuanto una de las presentaciones de 1 gramo de paracetamol fue el cuarto medicamento más prescrito de todo el SAP en el año de estudio.

El hecho de que esta elevación de la PA o la intensificación del tratamiento se observase únicamente en una parte de los pacientes estudiados podría explicarse por la existencia de un subgrupo de población que es sensible al sodio¹⁰, quienes probablemente son los más afectados.

Con el objetivo de que los pacientes reciban una atención sanitaria de calidad parece importante adecuar no sólo la elección del principio activo a la mejor evidencia científica disponible, sino también conocer las posibles repercusiones relacionadas con la seguridad de los excipientes utilizados. En este sentido, parecería necesario realizar una amplia difusión entre el personal sanitario de la cantidad de sodio de las formas farmacéuticas afectadas y las alternativas más seguras disponibles, como ya en 2006 se hizo en Reino Unido mediante un informe que se va actualizando periódicamente¹¹.

Para llevar a cabo esta iniciativa hubiese resultado necesario aplicar la normativa sobre excipientes de la Comisión Europea¹², que ya desde 2003 exigía informar en el etiquetado sobre la cantidad de sodio cuando la aportación fuese superior a 23 miligramos por unidad de dosificación. En el momento de realizar este estudio, en España sólo era necesario cuantificar el sodio cuando sumando el contenido de sales sódicas, la máxima dosis diaria del medicamento pudiera constituir una aportación superior a 200 miligramos de sodio¹³. Afortunadamente, diez años después, se adaptaron estas recomendaciones a las europeas¹⁴.

En cuanto a las limitaciones del estudio habría que destacar que, al ser un estudio retrospectivo hubo un elevado número

Tabla 3. Homogeneidad de los grupos que constituyen el estudio de cohortes

Variable	Grupo sin factor de exposición (n=160)	Grupo con factor de exposición (n=118)	p
Edad, media (DE)	76,59 (8,57)	74,93 (9,67)	ns
Hombres, % (rango)	21,2% (14,9-27,6)	28% (19,9-36,1)	ns
Mujeres, % (rango)	78,8% (72,4-85,1)	72% (63,9-80,1)	ns
PAS, media (DE)	143,41 (14,06)	141,1 (16,6)	ns
PAD, media (DE)	78,21 (7,16)	76,91 (7,45)	ns

DE: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; ns: no significativo.

Tabla 4. Descripción de las variables estudiadas

Variable	Grupo sin factor de exposición (n=160)	Grupo con factor de exposición (n=118)	p*	
Tratamiento antihipertensivo, media (IC 95%)	Intensificación	30,0% (22,9-37,1)	46,6% (37,5-55,6)	*
Diferencia de PA (mmHg), media (DE)	PAS	-5,75 (14,25)	-0,72 (13,87)	*
	PAD	-2,47 (7,56)	+0,22 (7,20)	*
PAS (mmHg), media (IC 95%)	Aumento ≥ 5 mmHg	18,8% (12,7-24,8)	35,9% (27,2-44,6)	*
	<5 mmHg	16,3% (10,5-22)	13,7% (7,45-19,9)	
	Disminución ≥ 5 mmHg	48,1% (40,4-55,9)	37,6% (28,8-46,4)	
	<5 mmHg	16,9% (11,1-22,7)	12,8% (6,76-18,9)	
PAD (mmHg), media (IC 95%)	Aumento ≥ 5 mmHg	18,1% (12,2-24,1)	29,1% (20,8-37,3)	
	<5 mmHg	18,1% (12,2-24,1)	18,8% (11,7-25,9)	
	Disminución ≥ 5 mmHg	39,4% (31,8-46,9)	28,2% (20,1-36,4)	
	<5 mmHg	24,4% (17,7-31)	23,9% (16,2-31,7)	

* $p < 0,05$ significación estadística; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

de valores de PA que no se registraron en el periodo inicial ya que coincidió con el inicio de la informatización generalizada de todo el equipo. Sin embargo, el hecho que el análisis del resto de variables de las que sí se disponía de información sea consistente, da validez al estudio de cohortes. No obstante, para afirmar con certeza la causalidad directa del efecto de las presentaciones efervescentes sobre la PA, se tendría que realizar un estudio experimental con grupo control.

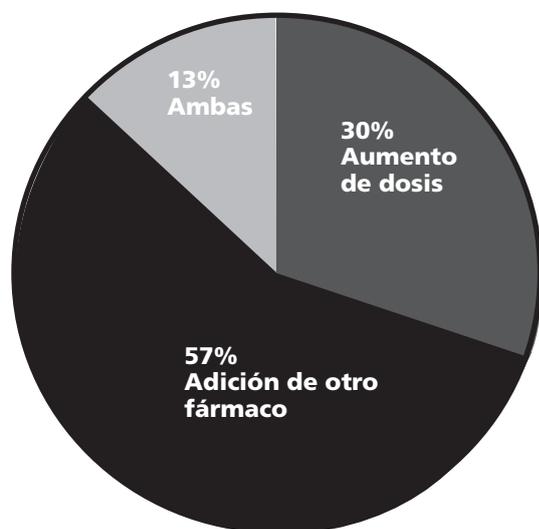
En este sentido, posteriormente a este estudio se han identificado otras iniciativas en Europa que consiguieron establecer una relación de causalidad entre la ingesta de comprimidos efervescentes y el aumento de la PA en diferentes grupos de población. Todas ellas están en línea con los resultados del presente estudio¹⁵⁻¹⁹.

Dentro de la cohorte con medicamentos efervescentes se advirtió que había sólo un pequeño porcentaje de pacientes que iniciaba tratamiento con AINEs (mayoritariamente de forma aguda) y por lo tanto su efecto sobre la PA se consideró mínimo. Hay que destacar en cambio que en el grupo control se observó un inicio de AINEs nada despre-

ciable, que pudo afectar a los valores de PA observados^{20,21}. Este hecho no se consideró una limitación que afectase a los resultados, ya que en todo caso estaría minimizando la diferencia observada.

Los resultados del presente estudio refuerzan que se tendría que limitar el uso de estos medicamentos a pacientes de riesgo, entre ellos, hipertensos, con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y posiblemente a la población general. Por otra parte, se tendrían que promover formas farmacéuticas en solución, sin contenido en sodio para aquellos pacientes que así lo prefieran o tengan la deglución comprometida o problemas de motilidad esofágica, donde las formas sólidas no son las más adecuadas. Asimismo, parece conveniente cuestionar los hábitos de prescripción y razonar porqué se prescriben medicamentos efervescentes en primera instancia a los pacientes, existiendo otras alternativas igualmente efectivas y más seguras que se administran también por vía oral. No obstante, la variabilidad de porcentajes de pacientes tratados en los diferentes centros apuntaba a una sensibilización desigual entre los profesionales.

Figura 2. Distribución de la intensificación del tratamiento antihipertensivo en el grupo tratado con medicamentos efervescentes (grupo exposición)



CONCLUSIONES

Se ha puesto de manifiesto la importancia del conocimiento de la composición cuantitativa de sodio en las formas farmacéuticas efervescentes, dada la influencia que puede tener sobre la PA. Es necesario promover el conocimiento entre los diferentes profesionales sanitarios del posible efecto adverso observado imputable a la utilización de medicamentos efervescentes.

Dada la elevada repercusión de la hipertensión como factor de riesgo cardiovascular y el bajo porcentaje de hipertensos controlados, parece importante que antes de intensificar la terapia antihipertensiva, se valoren además otros aspectos que pueden estar incidiendo negativamente. Entre ellos, además de los conocidos problemas de falta de adherencia a los medicamentos y a las medidas higiénico-dietéticas, comprobar si el paciente toma medicamentos que contienen sodio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, et al. Dietary reference values for sodium. *EFSA J*. 2019;17(9):e05778.
2. World Health Organization (WHO). Guideline: Sodium intake for adults and children [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504836>.
3. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, et al. Dietary reference values for chloride. *EFSA J*. 2019;17(9):e05779.
4. Perrin G, Korb-Savoldelli V, Karras A, Danchin N, Durieux P, Sabatier B. Cardiovascular risk associated with high sodium-containing drugs: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180634.

5. Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB. The Influence of Dietary Salt Beyond Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(6):42.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [citado 19 noviembre 2020]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
7. Institut Català de la Salut (ICS). Memoria 2006 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5239/institut_catala_salut_memoria_2006.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
8. Gray S. Salt and prescribing behaviour: how a little bit of salt as a visual aid helped to modify prescribing behaviour in Northumberland. *Bandolier: evidence-based health care* [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.bandolier.org.uk/booth/mgmt/salt.html>.
9. Electronic Medicines Compendium (eMC). Solpadol effervescent tablets SPC [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc>.
10. Coll de Tuero G, Dalfó A, de la Figuera M, Gibert E, Isnard MM, Martínez V, et al. Hipertensió arterial [Internet]. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2003 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/guia_hta.pdf.
11. McEntee J. What is the sodium content of medicines? [Internet]. Liverpool: North West Medicines Information Centre; 2019 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-is-the-sodium-content-of-medicines-2/>.
12. European Medicines Agency (EMA). Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 1*. Legal effective date: 22/11/2019 [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf.
13. Circular 16/98 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Excipientes de declaración obligatoria en el cartoneo y advertencias a incluir en el prospecto [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: <http://www.redfarmaceutica.com/cim/normativas/excipientes.cfm>.
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Circular nº 2/2008: Información sobre los excipientes en el etiquetado, prospecto y ficha técnica de los medicamentos de uso humano. [citado 19 noviembre 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2008/docs/circular_02-2008_instruccion-excipientes.pdf.
15. 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.
16. George J, Majeed W, Mackenzie IS, MacDonald TM, Wei L. Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study. *BMJ*. 2013;347:f6954.
17. Perrin G, Berdot S, Thomas F, Pannier B, Danchin N, Durieux P, et al. Evaluation of exposure to effervescent drugs in a large health check-up population in France: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8:e022368.
18. Benítez-Camps M, Vinyoles-Bargalló E, Rebagliato-Nadal O, Morros-Pedros R, Pera-Pujadas H, Dalfó-Baqué A, et al. Evaluation of the relationship between effervescent paracetamol and blood pressure: clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:167.
19. Benítez-Camps M, Morros R, Pera-Pujadas H, Dalfó-Baqué A, Bayó J, Rebagliato O, et al. Effect of effervescent paracetamol on blood pressure: a crossover randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2018;36(8):1656-62.
20. Chernova I, Krishnan N. Resistant Hypertension Updated Guidelines. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):117.
21. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90.

