



**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CUBA**  
**Dirección de Medicamentos y Tecnología Médica**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOEPIDEMIOLOGÍA**  
**Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia**

***Comunicación de riesgo a profesionales sanitarios***  
***"Reacciones adversas del Diclofenaco"***

**Alerta No 16 del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.**  
**Septiembre, 2013**

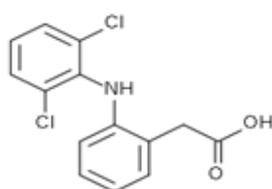
El diclofenaco de sodio es un derivado del ácido fenilacético y pertenece al grupo de los Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas pronunciadas. La inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas y otros prostanoides es fundamental en su mecanismo de acción, mediante la inhibición competitiva y reversible de la enzima ciclooxigenasa, produce una disminución de la formación de los precursores de las prostaglandinas y los tromboxanos del ácido araquidónico.

La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes, presentes en distintos lugares (la COX-1, principalmente se encuentra en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se halla en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes. La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas como respuesta a estímulos hormonales, para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasis. La COX-2 se expresa solo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores. Sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación como son la interleuquina-1, el factor de necrosis tumoral (FNT), los mitógenos, lipopolisacáridos y radicales libres<sup>1</sup>.

Como analgésico puede bloquear la generación del impulso del dolor, que suele involucrar la reducción de la actividad de las prostaglandinas, y posiblemente la inhibición de la síntesis o la acción de otras sustancias que sintetizan receptores por simulación química o mecánica.

Como AINE actúa en los tejidos inflamados, probablemente por reducción de la actividad de las prostaglandinas en esos tejidos y posiblemente por inhibición de la síntesis y la acción de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria. La inhibición de la liberación y la acción de enzimas liposomales, así como las acciones de otros procesos celulares e inmunológicos en tejido mesenquimatoso y conectivo pueden estar involucradas<sup>1</sup>.

Su estructura química es la siguiente:



Después de la administración de 75 mg de diclofenaco, mediante inyección IM, la absorción se efectúa de inmediato y las concentraciones plasmáticas se logran después de unos 20 min. La cantidad que se absorbe está relacionada de manera lineal con la dosis administrada. El 99,7 % se une a las proteínas séricas, principalmente a la albúmina (99,4 %). Se metaboliza en el hígado y tiene lugar en parte por la glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación y metoxilación única y múltiple, lo cual tiene como resultado varios metabolitos fenólicos, que en su mayoría se convierten en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, pero mucho menos que el diclofenaco. Su volumen de distribución aparente es de 0,12 a 0,17 L/kg y su vida media terminal en plasma es de 1 a 2 h. Alrededor de 60 % de la dosis administrada se excreta por la orina como el conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales también se convierten en conjugados glucurónidos. Menos de 1 % se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina como metabolitos a través de la bilis en las heces<sup>1</sup>.

Está indicado en el tratamiento del dolor e inflamación en procesos reumáticos y otros dolores musculoesqueléticos; dolor posquirúrgico, gota aguda, cólico ureteral y vesicular y en pacientes con administración oral limitada<sup>2,3</sup>.

Se contraindica en casos de hipersensibilidad al diclofenaco y deporfiria. También en pacientes cuyos ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son inducidos por el ácido acetilsalicílico u otros AINE, en las discrasias sanguíneas y depresión de la médula

ósea. Para el uso intravenoso está contraindicado el empleo concomitante con otro AINE y con anticoagulantes (incluido heparina en baja dosis), antecedentes de diátesis hemorrágica, hemorragia cerebral sospechosa o confirmada, cirugía con alto riesgo de hemorragia, asma, insuficiencia renal moderada y severa, hipovolemia y deshidratación<sup>2</sup>.

Se debe tener precauciones al utilizarlo en el embarazo, ya que tiene categoría de riesgo B/D (primer y tercer trimestre, respectivamente). En niños: no se han realizado estudios de seguridad. Se recomienda el control sanguíneo durante el tratamiento prolongado. Es importante que este fármaco contiene metabisulfito de sodio, el cual puede originar reacciones de hipersensibilidad, además, contiene alcohol bencílico. Se recomienda usar con precaución en pacientes que tienen restringida la ingestión de sodio<sup>2</sup>.

El producto tiene descritas como reacciones adversas frecuentes: náuseas, vómitos, dispepsia, pirosis, sensación de molestia abdominal, diarrea, microlesiones intestinales, posible activación ulcerosa y hemorragias (melenas, hematemesis). Estas son más frecuentes con dosis de 3 200 mg/día.

Como efectos adversos ocasionales se relacionan: ulceración y perforación, puede inducir o exacerbar colitis, cefalea, confusión, mareos, nerviosismo, depresión, vértigos, alteraciones auditivas, tinnitus y somnolencia; fotosensibilidad, reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria, exantema con prurito, angioedema y fenómenos anafilácticos): clasificadas como raras en cuanto a frecuencia reacciones de tipo psicótico y depresión, fiebre, rigidez del cuello, obnubilación, reacciones ópticas (visión borrosa, ambliopía, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color), broncospasmo, insuficiencia renal aguda (nefritis intersticial con hematuria, disuria, síndrome nefrótico), necrosis papilar, fibrosis intersticial, disfunción renal, meningitis aséptica (especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis tóxica epidérmica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, hiponatremia en pacientes con enfermedad renal preexistente, aumento de enzimas hepáticas, pancreatitis, alveolitis, eosinofilia pulmonar; a nivel hematológico. Además se ha reportado agranulocitosis, anemia aplásica, aplasia pura de células blancas y trombocitopenia<sup>2</sup>.

Desde el año 2012 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios comenzó la revisión de la seguridad de este producto, debido a los efectos cardiovasculares que puede provocar; finalmente en junio del 2013, en la Nota informativa *“DICLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: RESTRICCIONES DE USO”*, reporta las conclusiones y recomendaciones del Comité de Evaluación de

Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) después de la revisión de los datos recientemente disponibles sobre el riesgo cardiovascular del diclofenaco.

En este contexto se han analizado los datos procedentes del proyecto *Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs Project* (SOS1, siglas en inglés) financiado por la Comisión Europea y los publicados por un grupo de investigadores independientes *Coxib and traditional NSAID Trialists collaborative group*(CNT2, siglas en inglés)<sup>4</sup>.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el balance beneficio-riesgo del diclofenaco se mantiene favorable; no obstante, los datos disponibles indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado a su uso, particularmente cuando el diclofenaco se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo; efecto similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxib). No se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de este riesgo. El riesgo absoluto de infarto de miocardio atribuible a diclofenaco depende del nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente. Los datos disponibles indican que, en general, se pueden esperar tres casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes, con riesgo cardiovascular moderado, tratados durante un año con diclofenaco<sup>4</sup>.

En base a las conclusiones antes mencionadas, el PRAC ha recomendado aplicar para diclofenaco las mismas condiciones de uso que para los coxib: El diclofenaco no se debe utilizar en pacientes con enfermedad cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de *New York HeartAssociation-NYHA*, siglas en inglés), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después considerar detalladamente el balance entre los beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente<sup>4</sup>.

En Cuba, este medicamento está incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos, cada ampolla de 3 mL contiene: diclofenaco de sodio 75,0 mg, metabisulfito de sodio 9,0 mg, alcohol bencílico 120,0 mg, propilenglicol 600,0 mg, manitol 18,0 mg y agua para inyección c.s.p. 3,0 mL. Es un medicamento considerado especial, de uso exclusivo en hospitales<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta la alerta internacional existente se realiza consulta a la base de datos nacional de Farmacovigilancia desde el 2007 hasta el 2012, con el fin de identificar y caracterizar reacciones adversas cardiovasculares al diclofenaco, reportadas en ese periodo.

## Resultados

Se recibieron 215 reportes de sospechas de reacciones adversas al diclofenaco en el periodo de estudio (0,1%) del total de sospechas recibidas, de las cuales 28, se correspondieron con reacciones adversas cardiovasculares para un 13,0 % del total de reportes a este fármaco.

En la tabla 1 se muestra el reporte por año de las reacciones adversas al diclofenaco, incluidas las que afectaron el sistema cardiovascular.

En el año 2008, no se reportaron sospechas de reacciones adversas a este medicamento.

Tabla 1. Distribución de reacciones adversas al diclofenaco según año de reporte. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2007-2012.

Año de Reporte	Total de reportes de RAM	Reportes de reacciones adversas por diclofenaco		Reportes de reacciones adversas cardiovasculares por diclofenaco	
		No	%*	No	%**
2007	6 929	2	0,02	--	--
2008	7 203	--	--	--	--
2009	8 053	6	0,07	2	33,3
2010	13 418	12	0,08	2	16,6
2011	21 895	50	0,2	4	8,0
2012	123 581	145	0,1	20	13,8
<b>Total</b>	<b>181079</b>	<b>215</b>	<b>0,1</b>	<b>28</b>	<b>13,0</b>

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

\*porcentaje respecto al total de reportes de reacciones adversas por año

\*\*porcentaje respecto al total de reportes de reacciones adversas aldiclofenaco por año.

Resulta de interés que en el periodo estudiado, el reporte de reacciones adversas del diclofenaco ha ido incrementándose con el tiempo.

En los 28 reportes de reacciones adversas cardiovasculares predominó el sexo masculino (15 notificaciones para un 53,5%). Con relación a la edad el 71, 4% de los casos (20 reportes) ocurrieron entre los 16 y 59 años de edad, seguido por el grupo de

mayores de 60 años con 7 reportes (25,0%) y por último en el grupo de 0-15 años que representó el 3,5%.

Al analizar la procedencia de los reportes, predominaron aquellos de la atención primaria de salud (21 para el 75,0%), resultado importante ya que el medicamento es de uso hospitalario y en la atención secundaria ocurrieron 7 reportes (25,0%) de reacciones adversas cardiovasculares a este fármaco. No hubo notificaciones procedentes de la atención terciaria de salud.

En la tabla 2 se muestran los tipos de reacciones adversas cardiovasculares reportadas, la hipertensión arterial representó el 64,2%(18 reportes), seguido de hipotensión arterial (4 reportes; 14,2%), la taquicardia se reportó en 2 casos(7,1%), la bradicardia (1 caso) y las palpitaciones (1 caso) para el 3,5%.

Tabla 2. Distribución de las reacciones adversas cardiovasculares al Diclofenaco según tipo. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2007-2012.

<b>Tipo de RAM cardiovascular</b>	<b>No.</b>	<b>%</b>
Hipertensión arterial	18	64,2
Hipotensión arterial	4	14,2
Taquicardia	2	7,1
Bradicardia	1	3,5
Palpitaciones	1	3,5
Otras	2	7,1
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia

La severidad fue evaluada como moderada (15 reportes para un 53,6%) y 13 reportes fueron leves (46,4%). No se reportaron reacciones adversas cardiovasculares graves ni mortales.

En cuanto a la causalidad predominaron las reacciones probables en 18 pacientes (64,3%), seguidas de las condicionales 5 reportes (17,8 %), posibles en 4 pacientes (14,3 %) y solo 1 reporte se clasificó como no relacionado (12,5 %). Con relación a la frecuencia, se reportan reacciones cardiovasculares clasificadas como raras (hipertensión arterial en 18 pacientes).

Al revisar la indicación del tratamiento en los pacientes que presentaron reacciones adversas cardiovasculares, el 82,1 % de las prescripciones se consideraron adecuadas, con predominio de las prescripciones en pacientes con cólico nefrítico

(46,4%), lumbociatalgia (21,4%), artritis reumatoide, dolor articular, herida y fractura de miembros inferiores (1 reporte de cada uno para el 3,6% respectivamente).

En 5 pacientes (17,8%) la indicación fue evaluada como inadecuada, no acorde a lo referido en el Formulario Nacional de Medicamentos, donde se pueden citar diagnósticos como dolor y cefalea sin especificar causa y contractura muscular.

Es necesario destacar que en dos casos en los cuáles fue evaluada la prescripción como no adecuada, los pacientes presentaban antecedentes personales de hipertensión arterial, siendo este un elemento a considerar a la hora de utilizar el diclofenaco.

En todos los casos evaluados, la dosis diaria prescrita estuvo dentro del rango correcto, la mayoría se correspondió con tratamientos de dosis única para el alivio del dolor.

### **Conclusión.**

En el Sistema Cubano de Farmacovigilancia no se han reportado reacciones adversas cardiovasculares graves ni mortales en personas tratadas con diclofenaco. Han existido reportes de RAM moderadas a este fármaco, que han obligado a suspender el tratamiento con el mismo. En pocos casos el uso del medicamento fue inadecuado, aún cuando se evidencia la prescripción en pacientes con riesgo cardiovascular. Se recomienda prestar atención especial a la detección de los síntomas y signos cardiovasculares que puedan sugerir infarto agudo del miocardio, tromboembolismo arterial y/o mortalidad cardiovascular durante el tratamiento con este medicamento y reportar todas las reacciones al sistema de farmacovigilancia.

### **Bibliografía:**

1. Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. Antiinflamatorios e inmunosupresores. En Farmacología. Madrid: Elsevier España, 2003. p. 244-252.
2. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. CDF-MINSAP. Cuba 2011. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros\\_texto/formulario\\_medicamentos/indice\\_p.htm](http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_medicamentos/indice_p.htm)
3. Villanueva C, Lara Padilla E. Analgésicos en ortopedia. Acta Ortopédica Mexicana 2010; 24(2): Mar.-Abr: 114-122
4. Nota informativa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. MUH (FV), 16/2013