



## Reacciones adversas al diclofenaco sódico notificadas en el servicio de Ortopedia del Hospital Joaquín Albarrán

Adverse reactions to diclofenac sodium reported in the Orthopedics service of the Joaquin Albarran Hospital

**Arianna Lourdes Guelmes-Lavandero**<sup>1</sup> , **Emmanuel Zayas-Fundora**<sup>2</sup>  , **Alejandro Padilla-Salazar**<sup>3</sup> , **Raydel Enrique Menéndez-Ros**<sup>1</sup> , **Enma Damara Acosta Reynaldo**<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

**Recibido:** 8 de octubre de 2021

**Aceptado:** 18 de noviembre de 2021

**Publicado:** 29 de noviembre de 2021

**Citar como:** Guelmes-Lavandero AL, Zayas-Fundora E, Padilla-Salazar A, Menéndez-Ros RE. Reacciones adversas al diclofenaco sódico notificadas en el servicio de Ortopedia del Hospital Joaquín Albarrán. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(6): e5303. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5303>

### RESUMEN

**Introducción:** el diclofenaco de sodio es un antiinflamatorio no esteroideo que posee propiedades terapéuticas beneficiosas para el alivio del dolor y la inflamación en enfermedades del sistema osteomioarticular; sin embargo, en los últimos años ha sido blanco de críticas por las alertas de seguridad cardiovascular que lo colocan en la balanza de riesgo-beneficio.

**Objetivo:** caracterizar las reacciones adversas a diclofenaco de sodio notificadas en el servicio de Ortopedia del Hospital Joaquín Albarrán, en el periodo de 2018 a 2020.

**Métodos:** estudio observacional, descriptivo, transversal, de farmacovigilancia con el método proactivo de detección de reacciones adversas. El universo estuvo constituido por 21 pacientes tratados con diclofenaco que presentaron reacciones adversas a este fármaco, se trabajó con su totalidad. Se empleó estadística descriptiva.

**Resultados:** el grupo de edad predominante fue el de 26 a 59 años (57,1 %) y se encontró superioridad del sexo femenino (57,1 %). Preponderaron la cefalea (42,8 %) y la elevación de la tensión arterial (38,1 %) como las principales reacciones adversas notificadas. En cuanto a severidad predominaron las reacciones adversas moderadas (52,4 %); la totalidad de las notificaciones se clasificaron de probables y según frecuencia de ocasionales.

**Conclusiones:** se concluye que durante el periodo de tiempo en que fue realizado el estudio, se identificaron reacciones adversas moderadas, comprendidas entre 26 y 59 años, estas, cardiovasculares en su mayoría y con un predominio de las mismas en el sexo femenino. La cefalea, constituyó el síntoma más presente en los resultados.

**Palabras clave:** Diclofenaco; Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Farmacovigilancia; Antiinflamatorios no Esteroides.

## ABSTRACT

**Introduction:** diclofenac sodium is a non-steroidal anti-inflammatory drug that has beneficial therapeutic properties to the relieve of pain and inflammation in diseases of the osteomyoarticular system; however, in recent years it has been the target of criticism due to cardiovascular safety alerts that place it in the risk-benefit balance.

**Objective:** to characterize adverse reactions to diclofenac sodium reported in the Orthopedics Service at Joaquin Albarran Hospital, in the period from 2018 to 2020.

**Methods:** observational, descriptive, cross-sectional, pharmacovigilance (PhV) study developed at Joaquin Albarran Hospital, during the period from 2018 to 2020 using the proactive method of detection of adverse reactions. The target group comprised 21 patients treated with diclofenac sodium who presented adverse reactions to this drug, working with them all. Descriptive statistics was applied.

**Results:** the predominant age group was 26 to 59 years old (57,1 %) and female sex (57,1 %), with headache (42,8 %) and hypertension (38,1 %) as the main adverse reactions reported. In terms of severity, moderate adverse reactions predominated (52,4%); all the notifications were classified as probable and according to frequency as occasional.

**Conclusions:** it is concluded that during the period of time in which the study was carried out, moderate adverse reactions were identified between 26 and 59 years old, mostly cardiovascular and with the same prevalence in female sex. Headache was the most common symptom according to the results obtained.

**Keywords:** Diclofenac; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacovigilance; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal.

## INTRODUCCIÓN

Mantener una vigilancia especial a los efectos adversos de los medicamentos constituye un principio de la prescripción médica que todo médico y personal relacionado con la administración de fármacos debe tener presente.<sup>(1)</sup> Esta vigilancia no solo debe reservarse para los nuevos medicamentos sino también para aquellos productos que desde hace algún tiempo circulan y se utilizan para resolver y paliar los problemas de salud de la población.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son eventos que pueden afectar gravemente la salud de las personas que consumen fármacos con fines terapéuticos, diagnósticos o profilácticos. Se calcula que entre el 59 y 81 % de las reacciones adversas a medicamentos son prevenibles o completamente evitables.<sup>(2)</sup>

La farmacovigilancia es la disciplina que trata de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información procedente de los profesionales de la salud y de los pacientes, sobre reacciones adversas a los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar nuevos datos sobre riesgos y prevenir daños en los pacientes.<sup>(3)</sup>

Tradicionalmente se ha realizado farmacovigilancia mediante notificaciones espontáneas de casos individuales de sospechas de RAM, estudios post autorización de fármacos y publicaciones en la literatura médica. Pero cada día gana más espacio la investigación mediante estrategias como la búsqueda de eventos sugestivos en bases de datos sistematizadas; esta es una herramienta nueva, que conforma lo que podría llamarse farmacovigilancia activa.<sup>(4)</sup>

La farmacovigilancia activa permite optimizar recursos, prevenir eventos adversos que puedan potencialmente, causar morbilidad importante o incluso letalidad o determinar problemas que podrían ser responsables del fracaso terapéutico. Este tipo de estrategia se anticipa a la aparición de posibles riesgos para el paciente por lo que se recomienda considerarla para reforzar los programas de vigilancia de uso de medicamentos en el país.

Autoridades reguladoras a nivel internacional, como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPs),<sup>(5)</sup> y el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC),<sup>(6)</sup> han emitido señales y alertas relacionadas con la seguridad de medicamentos y muchos de estos fármacos están incluidos en el cuadro básico de Cuba, vale citar algunos ejemplos como el diclofenaco de sodio en ampolla; un antiinflamatorio no esteroideo empleado para el alivio del dolor que posee riesgo de tromboembolismo e infarto agudo de miocardio.<sup>(7)</sup>

Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia utilización en Cuba y en el mundo; además por tener como acción principal el tratamiento del dolor, son fármacos de una gran aceptación y demanda, tanto por parte de los prescriptores como de los consumidores. Por lo que se considera un reto de cualquier sistema de farmacovigilancia el vigilar, investigar y establecer los perfiles de seguridad de estos medicamentos.<sup>(8)</sup>

El diclofenaco es un fármaco que ha generado importantes alertas en cuanto a su seguridad por lo que se precisa la vigilancia activa del producto en todos los niveles de salud, sobre todo en el medio hospitalario, donde el 5 % de los pacientes que presentan reacciones adversas medicamentosas (RAM) causan ingreso, entre el 10-20 % de los pacientes hospitalizados presentan RAM y un 0,3 % de los casos tienen desenlace fatal.<sup>(3,9)</sup>

Por lo anterior expuesto, los autores se motivaron a realizar el presente estudio con el objetivo de caracterizar las reacciones adversas a diclofenaco de sodio notificadas en el servicio de Ortopedia del Hospital Joaquín Albarrán, en el periodo de 2018 a 2020.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, de farmacovigilancia, en el servicio de Ortopedia del Hospital Joaquín Albarrán, en el periodo comprendido de enero del 2018 a marzo del 2020.

El universo estuvo constituido por un total de 21 pacientes que presentaron reacciones adversas al diclofenaco sódico detectadas a través del método proactivo de vigilancia y que además dieron su consentimiento para participar en el estudio, por lo cual no se seleccionó muestra, sino que se trabajó con la totalidad del universo.

Las variables analizadas fueron: sexo, edad (adulto joven de 19 a 25 años, adulto de 26 a 59 años, adulto mayor de 60 años), reacción adversa a diclofenaco de sodio (cefalea, dolor precordial, elevación de la tensión arterial, palpitaciones, taquicardia, otras), sistema de órganos afectado, severidad (leve, cuando el paciente presentó síntomas y signos tolerables que no requirieron atención médica; moderada, cuando presentó signos y síntomas que requirieron asistencia médica; grave, cuando presentó signos y síntomas que requirieron asistencia intensiva por parte del facultativo, con incapacidad persistente; mortal, cuando contribuyó directamente a la muerte del paciente). Además, se determinó la relación de causalidad entre la sospecha de reacciones adversas y la administración de medicamentos a través del algoritmo Karsh y Lasagna (definitiva, probable, posible, condicional, improbable) y se evaluó su frecuencia de ocurrencia (frecuente, ocasional, rara, no descrita).

La fuente primaria para la obtención de los datos fue la historia clínica y la hoja de registro de medicamentos por enfermería en el cuerpo de guardia de la institución.

Para el análisis de los datos se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel y las variables fueron procesadas mediante estadísticos descriptivos que se expresaron en frecuencias absolutas y relativas.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico de la Institución. Se guardó la confiabilidad debida en los casos que se estudiaron y no se empleó la información obtenida para otros fines que no fuesen los propios de la investigación realizada. Se cumplieron los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

El grupo de edad predominante fue el de 26 a 59 años (adulto) con un total de 12 individuos, lo que representa un 57,1 % y se encontró superioridad del sexo femenino con 13 individuos para un 61,9% (Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes que presentaron reacciones adversas a diclofenaco sódico según grupo de edad y sexo.

Grupo de Edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Adulto Joven	4	30,8	3	37,5	7	33,3
Adulto	9	69,2	3	37,5	12	57,1
Adulto Mayor	0	0	2	25,0	2	9,5
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>61,9</b>	<b>8</b>	<b>38,1</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Fuente: historias clínicas.

Los dos sistemas de órganos afectados por el diclofenaco sódico fueron el cardiovascular, en un número de 12 pacientes (57,1 %) y el sistema nervioso con nueve (42,9 %).

Entre las principales reacciones adversas causadas por el diclofenaco sódico preponderaron la cefalea (42,8 %) y la elevación de la tensión arterial (38,1 %). (Tabla 2).

**Tabla 2.** Principales reacciones adversas causadas por diclofenaco sódico.

Reacción adversa	No.	%
Cefalea	9	42,8
Dolor Precordial	1	4,8
Elevación de la tensión arterial	8	38,1
Palpitaciones	1	4,8
Taquicardia	2	9,5
<b>Total general</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Fuente: historias clínicas.

Se encontró predominio de las RAM moderadas para un 52,4 % de notificaciones y se detectaron 2 RAM graves para un 9,5 %, que constituyeron un caso con dolor precordial y una emergencia hipertensiva, lo que obligó a la atención de urgencia (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución de las reacciones adversas a diclofenaco sódico según grado de severidad.

Severidad	No.	%
Leve	8	38,1
Moderada	11	52,4
Grave	2	9,5
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Fuente: historias clínicas.

Según la causalidad de los eventos adversos, todas las reacciones notificadas se clasificaron como probables. En cuanto a la frecuencia el 100 % de las reacciones adversas fueron ocasionales.

## DISCUSIÓN

La farmacovigilancia constituye la forma más viable y segura de estudiar las reacciones de los medicamentos que se comercializan que no fueron identificadas durante los ensayos clínicos y de esta forma orientar una prescripción racional mucho más segura y adecuada.

El diclofenaco es el AINE más consumido en la mayoría de los países. Según lo reportado por Martínez Torres y col.,<sup>(10)</sup> este fue el AINE de mayor consumo en el Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Salvador Allende" durante el periodo de septiembre 2018 a agosto de 2019 con un empleo más frecuentemente en los servicios de cirugía, nefrología y oncología.

Varias investigaciones,<sup>(10,11)</sup> coinciden en que el mayor consumo de diclofenaco se produce en los servicios quirúrgicos, lo que se sustenta en su probada potencia analgésica, y en su capacidad como una alternativa a la dipirona en el manejo del dolor posoperatorio y del dolor tipo cólico. Precisamente por esto se seleccionaron pacientes atendidos en ortopedia, una especialidad con servicio quirúrgico donde es frecuente el consumo del diclofenaco sódico.

Las reacciones adversas a AINE en general,<sup>(12,13)</sup> se notifican con mayor frecuencia en el sexo femenino, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en el presente estudio donde la mayoría fueron féminas. Según datos,<sup>(11,14)</sup> las mujeres consumen más medicamentos, fenómeno que puede estar dado por su mayor supervivencia y frecuencia de morbilidad.

El grupo etario afectado en mayor proporción fue el comprendido en las edades entre 26 y 59 años, lo que coincide con las Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2019 de Ecuador,<sup>(14)</sup> esto puede deberse a que el grupo comprende la población en edad más activa socialmente y por ende, están sometidos a mayor exposición de accidentes y situaciones capaces de generar alteraciones como traumatismos acompañados de manifestaciones de dolor.

En el presente estudio se notificaron 21 reacciones adversas de las cuales 12 correspondieron a manifestaciones del sistema cardiovascular, con una prevalencia de la elevación de la tensión arterial.

El riesgo cardiovascular (RCV) de diclofenaco mediante administración sistémica, es una de las alertas de seguridad que notifican las fuentes de información científica más prestigiosas (The Lancet, Nature, Elsevier). Un estudio realizado concluyó que su uso se asocia a un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial, de magnitud similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibs), particularmente cuando se utiliza a dosis altas (150 mg/día), y durante periodos prolongados de tiempo.<sup>(15)</sup>

Por otra parte se plantea que el riesgo absoluto de infarto de miocardio atribuible a diclofenaco depende del nivel de riesgo cardiovascular de cada paciente; en general, se pueden esperar tres casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1 000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco.<sup>(15,16)</sup>

En este estudio el dolor precordial se notificó en un único caso, sin embargo, resulta alarmante ya que el paciente poseía antecedentes personales de HTA, Diabetes Mellitus, insuficiencia cardíaca y embolia cerebral; por lo que la indicación de este fármaco no era segura.

En una investigación realizada en Dinamarca se encontró un mayor riesgo de fibrilación o aleteo auricular, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y muerte cardíaca, incluso a dosis bajas de diclofenaco, y la muerte fue impulsada por la insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca e infarto de miocardio.<sup>(8)</sup>

En el reporte de medicamentos a evitar de la Revista Prescrire, en 2019, se recomienda no usar el diclofenaco por riesgo de efectos adversos vasculares y muerte de origen cardiovascular. Señala, además, que el analgésico de elección es el paracetamol; como segunda opción se tomaría el ibuprofeno y el naproxeno a la mínima dosis eficaz.<sup>(16)</sup>

Otro de los síntomas registrados con mayor frecuencia fue la cefalea lo que en parte pudiera estar asociado a la TA elevada. Esta última es una reacción frecuente y conocida que tiene su origen en su capacidad de retención de líquido y edema agravada por el compuesto sódico del fármaco. Ante su indicación es vital tomar precauciones en pacientes hipertensos o con insuficiencia cardiaca, por lo que se sugiere la indicación de otros fármacos alternativos.<sup>(12)</sup>

La totalidad de las RAM detectadas con el diclofenaco se clasificaron de probables y el 100 % de las notificaciones se catalogaron según frecuencia de ocasionales lo que concuerda con lo encontrado por Loya y col.,<sup>(11)</sup> donde la gran mayoría de las reacciones se encontraban advertidas en el prospecto del medicamento.

Contrario a lo obtenido por Díaz Matos y col.,<sup>(12)</sup> el tiempo de administración de este fármaco mediante vía parenteral no superó lo recomendado (48 horas), elemento muy importante para prevenir el riesgo cardiovascular.

Las reacciones adversas gastrointestinales, a pesar de constituir reacciones frecuentes, no se notificaron en el estudio, de igual manera no se constataron manifestaciones renales. Esto pudiera explicarse por la ausencia de factores de riesgo gastrointestinales y renales en los pacientes estudiados.

Las reacciones más infrecuentes del diclofenaco son las anafilácticas y las mioclonías con pocos casos descritos en la literatura, precisamente a causa de su baja incidencia no se detectó ningún caso en este estudio.<sup>(17)</sup>

Los autores del estudio reconocen como limitación la pequeña muestra estudiada, sin embargo esto demuestra la infranotificación de reacciones adversas ya que se estudió un periodo de tiempo prolongado y solo se notificaron en dicho servicio 21 reacciones adversas. La mayoría de las publicaciones analizadas que proceden de Europa y de países de América Latina,<sup>(18)</sup> reconocen bajos índices de notificación. En Cuba, son escasos los estudios de farmacovigilancia.

El diclofenaco es un fármaco con potencialidades importantes en el alivio del dolor, sin embargo su empleo debe realizarse desde una prescripción segura, pero con un análisis de los posibles efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales, cerebrovasculares hematológicos y otros menos frecuentes, a partir de una evaluación detallada de pacientes con posibles riesgos y con indicación de una dosis mínima eficaz por el menor tiempo posible.

Se concluye que durante el periodo de tiempo en que fue realizado el estudio, se identificaron reacciones adversas moderadas, comprendidas entre 26 y 59 años, estas cardiovasculares en su mayoría y con un predominio de las mismas en el sexo femenino. La cefalea constituyó el síntoma más recurrente.



### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

**ALGL:** Conceptualización, Análisis formal, Investigación, Metodología, Validación – verificación, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición

**EZF:** Análisis formal, Administración de proyecto, Investigación, Recursos, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición

**APS:** Supervisión, Visualización, Investigación, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición

**REMR:** Investigación, Metodología, Validación – verificación, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

### Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5303](http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5303)

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schiff GD, Galanter WL, Duhig J, Lodolce A, Koronkowski MJ, Lambert BL. Principles of Conservative Prescribing. *Ach Intern Med* [Internet]. 2011 [citado 27/02/2021]; 171(16): 1433-1440. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1105913>
2. Machado Alba JE, Giraldo Giraldo C, Moncada Escobar J. Farmacovigilancia activa en pacientes afiliados al sistema general de seguridad social en salud. *Rev. salud pública* [Internet]. 2010 [citado 27/02/2021]; 12(4): 23-25. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rsap/2010.v12n4/580-588/es>
3. Alfonso Horta I, Jiménez G. Azitromicina y efectos cardiovasculares notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Rev Cubana Farm.* [Internet]. 2014 [citado 27/02/2021]; 48(3): 1-5. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000300017](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300017)
4. Jiménez G, Alfonso I. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2011 [citado 27/02/2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/cdfc/files/2012/10/normas-y-procedimientos-2012.pdf>
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Barcelona, España [Internet]. 2021 [citado 27/02/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
6. Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC). Madrid España [Internet]. 2021 [citado 27/02/2021]. Disponible en: <https://www.vacunacovid.gob.es/etiquetas/comite-europeo-para-la-evaluacion-de-riesgos-en-farmacovigilancia-prac>



7. Nota informativa MUH (FV). Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. AEMPS. España [Internet]. 2013 [citado 27/02/2021]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh\\_fv\\_16-2013-diclofenaco/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_16-2013-diclofenaco/)
8. Schmidt M, Toft Sørensen H, Pedersen L. consume de diclofenac y riesgo cardiovascular: serie de estudios de cohorts nacionales. BMJ [Internet]. 2018 [citado 27/02/2021]; 362: k3426. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/consumo-de-diclofenac-y-riesgo-cardiovascular-serie-de-estudios-de-cohortes-nacionales-46006>
9. Jiménez López G, Gálvez González AM, García Fariñas A. Costo del tratamiento farmacológico de las reacciones adversas graves por medicamentos en Cuba (2003-2013). Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 27/02/2021]; 44(4): 112-124. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1213>
10. Martínez Torres MC, Barrios Almenares Y, Pérez Cruz N, Díaz Mato I. Consumo de analgésicos no opioides en servicios hospitalarios no ambulatorios. Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2021 [citado 27/02/2021]; 54(1): e499. Disponible en: <http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/499>
11. Loya Pérez L. Notificación de sospechas de reacciones adversas medicamentosas por enfermería. [Tesis] España: Universidad de Valladolid; 2019. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/36852/TFG-H1596.pdf?sequence=1>
12. Vallejos Narváez Á, Calvache JC, Ávila MP, Iván Latorre S, Andrés Ruano C, Delgadillo J, et al. Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados. Rev. colomb. cienc. quim. farm. [Internet]. 2018 [citado 27/02/2021]; 47(1): 86-104. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74182018000100086](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182018000100086)
13. Díaz Matos I, Pérez Cruz N, Martínez Torres MC, Alfonso Hidalgo A. Prescripción de analgésicos no opioides en un Servicio de Ortopedia. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado 27/02/2021]; 20(1): e\_3158. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3158>
14. Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria. Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia, año 2018 (CNFV). Ecuador: Dirección Técnica de Vigilancia y Control [Internet]. 2019 [citado 27/02/2021]. Disponible en: <https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2019/08/ESTAD%C3%8DSTICAS-DEL-CENTRO-NACIONAL-DE-F%C3%81RMACOVIGILANCIA-CNFV-1-SEMESTRE-2019-BOLETIN2.pdf>
15. INFAC. Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2013-2014. Antiinflamatorios no esteroideos. Diclofenaco riesgo cardiovascular. [Internet]. 2015 [citado 27/02/2021]; 23(3): 12. Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2015/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_23\\_n\\_3\\_senales\\_alertas\\_2013\\_2014.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2015/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_23_n_3_senales_alertas_2013_2014.pdf)
16. Towards better patient care: drugs to avoid in 2020. PRESCRIRE [Internet]. 2020 [citado 27/02/2021]; 29(212): [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://english.prescrire.org/en/81/168/58376/0/NewsDetails.aspx?page=1>

17. Del Nogal Sáez F, Blasco Navalpotro MA, Jiménez Jiménez J, Seoane Leston FJ. Reacción adversa grave a diclofenaco. Med. Intensiva [Internet]. 2011 [citado 27/02/2021]. 35(3); 194-195. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-reaccion-adversa-grave-diclofenaco-articulo-S0210569110002482>

18. Tarragó Portelles SS, Gravier Hernández R, Gil del Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Horizonte sanitario [Internet]. 2019 [citado 27/02/2021]; 18(1): 007-015. Disponible en: <https://doi.org/10.19136/hs.a18n1.2514>