

Document Information

Analyzed document	5303-27577-2-SM.docx (D114894916)
Submitted	2021-10-11 17:15:00
Submitted by	
Submitter email	directorrevcmpr@infomed.sld.cu
Similarity	6%
Analysis address	directorrevcmpr.cnicm@analysis.orkund.com

Sources included in the report

SA	TRABAJO DE FARMACOVIGILANCIA.docx Document TRABAJO DE FARMACOVIGILANCIA.docx (D41633111)		1
W	URL: https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-ema-confirma-balance-beneficio-riesgo-positivo-ibuprofeno-otros-antiinflamatorios-no-esteroides-20121022185910.html Fetched: 2021-10-11 17:17:00		1
W	URL: https://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/152-diclofenaco-y-riesgo-cardiovascular-restricciones-de-uso Fetched: 2021-10-11 17:17:00		1

Entire Document

Artículo Original 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 Joaquín Albarrán Hospital

Arianna Lourdes Guelmes Lavandero 1 <https://orcid.org/0000-0003-2073-5672> Emmanuel Zayas Fundora 2 <https://orcid.org/0000-0002-3830-358X> Alejandro Padilla Salazar 3 <https://orcid.org/0000-0001-5264-712X> Marianni Jiménez Pérez 4 <https://orcid.org/0000-0002-0935-5778>

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. Método: estudio observacional, descriptivo, transversal, de farmacovigilancia, utilizando el método proactivo de detección de reacciones adversas medicamentosas, desarrollado en el hospital Joaquín Albarrán, durante el periodo de 2018 a 2020. El universo estuvo constituido por 21 pacientes tratados con diclofenaco que presentaron reacciones adversas a este fármaco, trabajándose 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 identificaron reacciones adversas cardiovasculares en su mayoría y errores en la prescripción. Debido a las reacciones notificadas y a la severidad de estas es necesario mantener vigilancia activa sobre este fármaco y realizar una prescripción adecuada con el fin de minimizar el riesgo de sufrir reacciones adversas. Palabras claves: Diclofenaco; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Farmacovigilancia. **ABSTRACT:** Introduction: sodium diclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory that has beneficial therapeutic properties for the relief of pain and inflammation in diseases of the osteomyoarticular system; However, in recent years it has been the target of criticism for cardiovascular safety alerts that place it on the risk-benefit balance. Objective: to characterize the adverse reactions to diclofenac sodium reported in the Orthopedic service of the Joaquin Albarran Hospital, in the period from 2018 to 2020. Method: observational, descriptive, cross-sectional study of pharmacovigilance, using the proactive method for detecting adverse drug reactions, developed at the Joaquin Albarran hospital, during the period from 2018 to 2020. The universe consisted of 21 patients treated with diclofenac who presented adverse reactions to this drug, working with its entirety. Descriptive statistics were used. Results: the predominant age group was between 26 and 59 years old (57.1%) and there was a superiority of the female sex (57.1%). Headache (42.8%) and elevated blood pressure prevailed. (38.1%) as the main adverse reactions reported. Regarding severity, moderate adverse reactions predominated (52.4%); all the notifications were classified as probable and according to frequency of occasional. Conclusions: mostly cardiovascular adverse reactions and prescription errors were identified. Due to the reported reactions and their severity, it is necessary to keep an active watch on this drug and to carry out an adequate prescription in order to minimize the risk of suffering adverse reactions. Keywords: Diclofenac; Side effects and adverse reactions related to medications; Pharmacovigilance. **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. (1) 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.(2) La farmacovigilancia

96%

MATCHING BLOCK 1/3

SA TRABAJO DE FARMACOVIGILANCIA.docx (D41633111)

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.(3)

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.(4) 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) y el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) 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.(5) Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen uno de los grupos terapéuticos de más amplia utilización en nuestro país 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.(6) 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.(3,7) El trabajo educativo en los estudiantes de medicina, con relación al uso adecuado y racional de medicamentos debe fomentarse y consolidarse en esta etapa; es necesario que sean capaces de evaluar de forma juiciosa y adecuada la información científica disponible en los diferentes sitios, que aporten la mejor evidencia en el uso y seguridad de los medicamentos. Concientizarlos sobre la importancia del diagnóstico y la prevención de efectos adversos es vital para su correcta formación, así como para lograr una evolución favorable del paciente que se revierte en satisfacción y mejor calidad de vida. Por lo anterior expuesto, los autores de dicha investigación, 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 Tipo de estudio 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. Universo y Muestra 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. Variables y recolección de los datos Las variables analizadas fueron: sexo, edad, reacción adversa a diclofenaco de sodio (cefalea, dolor precordial, elevación de la tensión arterial, palpitations, taquicardia, otras), sistema de órganos afectado, severidad (leve, cuando el paciente presentó síntomas y signos tolerables no requiriendo 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 pudiendo causar 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. Análisis estadístico Para el análisis de los datos se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel y las variables fueron procesadas mediante estadísticos descriptivos expresándolas en frecuencias absolutas y relativas. Normas éticas 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. Servicio de ortopedia, Hospital Joaquín Albarrán. Enero 2018-marzo 2020

Grupo de Edad Sexo

Total

0 2 25,0 2 9,5 Total 13 61,9 8 38,1 21 100 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 9 (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 Total general 21 100 Fuente: historias clínicas. Se encontró predominio de las RAM moderadas para un 52,4 % de notificaciones y se detectaron 2 RAM graves representando 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 Total 21 100 Fuente: historias clínicas. Teniendo en cuenta la causalidad de los eventos adversos todas las reacciones notificadas se clasificaron como probables y 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.,(8) este fue el AINE de mayor consumo en el Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Salvador Allende" durante periodo de septiembre 2018 a agosto de 2019 siendo empleado más frecuentemente en los servicios de cirugía, nefrología y oncología. Varias investigaciones 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 dipirone en el manejo del dolor posoperatorio y del dolor tipo cólico.(8,9) 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 (10,11) 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 (9,12) las mujeres consumen más medicamentos, fenómeno que puede estar dado por su mayor supervivencia y frecuencia de morbilidad; además de la influencia de ciertos factores hormonales, el embarazo y los poliformismos genéticos. El grupo etario afectado en mayor proporción fue el comprendido en las edades entre 26 y 59 años coincidiendo con las Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia 2019 de Ecuador, (12) esto puede deberse a que este 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, preponderando 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. Un estudio realizado concluyó que su uso se asocia a

76%

MATCHING BLOCK 3/3

W

<https://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticia ...>

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.(13) 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 3 casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco.(13,14)

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.(6) En el reporte de medicamentos a evitar de la Revista Prescribir, 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, considerando como segunda opción el ibuprofeno y el naproxeno a la mínima

dosis eficaz.(14) Otro de los síntomas registrados con mayor frecuencia fue la cefalea lo que en parte pudiera estar asociado a la TA elevada, sin embargo en estos pacientes que refirieron cefalea solamente, no se midió la TA, lo que puede alterar la notificación de la elevación de la tensión arterial. 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 sugiriendo la indicación de otros fármacos alternativos. Del total de 21 pacientes que presentaron RAM a diclofenaco, 6 pacientes tenían antecedentes personales de enfermedad cardiovascular y otros comorbilidades como diabetes y enfermedad cerebrovascular que aumentan el riesgo de efecto adverso al medicamento. Datos similares obtuvieron Vallejos y col.,(10) en su estudio donde se identificaron en 15 casos el uso de diclofenaco endovenoso en mayores de 65 años y en 12 casos se prescribió AINE en pacientes con diagnóstico de patología cardiovascular. Además encontraron un caso de utilización de diclofenaco en paciente con insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial. Desafortunadamente este es un hecho frecuente en el medio donde no solo se descuidan los antecedentes del paciente sino que no se prevén las posibles interacciones con otros tratamientos habituales. De aquí la importancia de realizar una prescripción racional y adecuada, teniendo en cuenta las recomendaciones de las guías farmacológicas y la necesidad de concientizar a la población en los perjuicios de la automedicación sobre todo en aquellos pacientes con patologías importantes que pudieran interferir en la farmacodinamia. 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.,(9) donde la gran mayoría de las reacciones se encontraban advertidas en el prospecto del medicamento. En 3 de los casos se utilizaron dosis de diclofenaco por encima de 100 mg/día. En

100%

MATCHING BLOCK 2/3

W

[https://www.infosalus.com/salud-investigacion/ ...](https://www.infosalus.com/salud-investigacion/)

cuanto al efecto de la dosis de diclofenaco sobre el riesgo cardiovascular, la información, aunque limitada, parece indicar que el riesgo cardiovascular se incrementa con dosis superiores a 150 mg/día. Por otra parte, se debe tener en cuenta que aunque el perfil de riesgo cardiovascular pudiera ser más desfavorable para diclofenaco con respecto a naproxeno o ibuprofeno, el incremento de riesgo observado es moderado.(6)

Contrario a lo obtenido por Díaz Matos y col.,(11) el tiempo de administración de este fármaco mediante vía parenteral no supero 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.(15) 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,(16) reconocen bajos índices de notificación y sobre todo en el país 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 siempre valorando la posibilidad de efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales, cerebrovasculares hematológicos y otros menos frecuentes, a partir de una evaluación detallada de pacientes con posibles riesgo e indicando la dosis mínima eficaz por el menor tiempo posible.

CONCLUSIONES Se identificaron reacciones adversas cardiovasculares en su mayoría y errores en la prescripción como esquemas de dosis superiores a los recomendados e indicación del fármaco en pacientes con factores de riesgos importantes. Debido a las reacciones notificadas y a la severidad de estas es necesario mantener vigilancia activa sobre este fármaco y realizar una prescripción adecuada con el fin de minimizar el riesgo de sufrir reacciones adversas.

Hit and source - focused comparison, Side by Side

Submitted text As student entered the text in the submitted document.
Matching text As the text appears in the source.

1/3	SUBMITTED TEXT	55 WORDS	96% MATCHING TEXT	55 WORDS
	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.(3)		es "una 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" (6, 7).	
SA	TRABAJO DE FARMACOVIGILANCIA.docx (D41633111)			

3/3	SUBMITTED TEXT	90 WORDS	76% MATCHING TEXT	90 WORDS
	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.(13) 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 3 casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco.(13,14)		un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado a su uso similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib), particularmente cuando diclofenaco se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo. No se identificado dosis o duraciones de tratamiento de este 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 3 casos de infarto de miocardio adicionales (respecto al no tratamiento) por cada 1000 pacientes con riesgo cardiovascular moderado tratados durante un año con diclofenaco.	
W	https://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/152-diclofenaco-y-riesgo-cardiovascular-restricci ...			

2/3	SUBMITTED TEXT	64 WORDS	100% MATCHING TEXT	64 WORDS
	cuanto al efecto de la dosis de diclofenaco sobre el riesgo cardiovascular, la información, aunque limitada, parece indicar que el riesgo cardiovascular se incrementa con dosis superiores a 150 mg/día. Por otra parte, se debe tener en cuenta que aunque el perfil de riesgo cardiovascular pudiera ser más desfavorable para diclofenaco con respecto a naproxeno o ibuprofeno, el incremento de riesgo observado es moderado.(6)		cuanto al efecto de la dosis de diclofenaco sobre el riesgo cardiovascular, la información, aunque limitada, parece indicar que el riesgo cardiovascular se incrementa con dosis superiores a 100 mg/día. Por otra parte, se debe tener en cuenta que aunque el perfil de riesgo cardiovascular pudiera ser más desfavorable para diclofenaco con respecto a naproxeno o ibuprofeno, el incremento de riesgo observado es moderado.	
W	https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-ema-confirma-balance-beneficio-riesgo-posit ...			

