

## REACCIONES SISTÉMICAS CAUSADAS POR LA TOXICIDAD DEL DICLOFENACO.

### Systemic reactions caused by the toxicity of Diclofenac.

\*Diana Vanessa Lagos Quezada, \*Megan Jaret Morales Reyes, \*Sussette Alexandra Sánchez Hernández, \*Carlos Alejandro Nieto Durón, \*Eduardo Alejandro Lanza Euceda, \*Juan Carlo Donaire Núñez, \*\*Luis Fernando García Ramírez, \*\*\*Lourdes Azucena Andrade Avila.

#### RESUMEN

Diclofenaco es un fármaco de variado uso por su libre venta en todos los países. Es un derivado de fenil-acético con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, debido a su mecanismo de acción: inhibición de las ciclooxigenasas con mediana selectividad hacia la ciclooxigenasa. Su principal indicación es para dolor de leve a moderado. El tiempo de uso del diclofenaco dependerá de la forma y objetivo de aplicación; los efectos adversos están estrechamente relacionados con el tiempo de uso y la idiosincrasia de cada persona. Algunas de las consecuencias destacables se manifiestan en el sistema gastrointestinal, hematológico, hepático, cardíaco, renal, sistema nervioso central y piel. El uso prescrito del diclofenaco, es de 3 - 5 días y se relaciona con la inducción de dispepsia, esofagitis, náuseas, vómitos, cefaleas e hipercoagulabilidad, mientras que el uso crónico, alrededor de 90 días, puede inducir el desarrollo de hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, infarto agudo al miocardio, hepatitis fulminante, hemorragias gástricas, úlceras pépticas, fallo renal agudo, entre otras. El síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, son reacciones de hipersensibilidad relacionados con el tiempo de uso de este fármaco. Entre otros efectos del diclofenaco encontramos el bloqueo de los canales de sodio, calcio y potasio dependientes de voltaje, mecanismo por el cual causa analgesia sin la inhibición de la formación de prostaglandinas.

\*Estudiantes de quinto año de la carrera de medicina, Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el Valle de Sula. (EUCS/UNAH-VS).

\*\*Estudiante de sexto año de la carrera de medicina EUCS/UNAH-VS.

\*\*\*Especialista en Anestesiología / Docente EUCS/UNAH-VS.

Dirigir correspondencia a: [landrademancias@gmail.com](mailto:landrademancias@gmail.com)

Recibido: 17 de noviembre 2017 Aprobado: 30 de marzo 2018

#### PALABRAS CLAVE

Antiinflamatorios no esteroideos, diclofenaco, efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos.

#### ABSTRACT

Diclofenac is a widely used drug because its easy access in every country. It is a derivative from phenyl-acetic with analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties due to its mechanism of action: inhibition of the enzymes cyclooxygenase with a medium selectivity towards cyclooxygenase 2. It's main indication is for mild to moderate pain. The time of use of diclofenac will depend on the reason for its use, therefore it should be noted that the side effects are closely related to the time of use and idiosyncrasy of each person. This drug has very notable consequences within the gastrointestinal, hematological, hepatic, cardiac, renal, central nervous system and skin. The prescribed use of diclofenac, 3- 5 days, is related to the induction of dyspepsia, esophagitis, nausea, vomiting, headaches and hypercoagulability, while the chronic use, around 90 days; it also can induce the development of hypertension, strokes and even acute myocardial infarction, fulminant hepatitis, gastric hemorrhages, peptic ulcers, acute renal failure, among others. Steven-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis, both being reactions of hypersensitivity related with the time of use of this drug. Other effects of diclofenac include the block of sodium, calcium and potassium voltage dependent channels, mechanism by which causes analgesia without the inhibition of prostaglandins.

#### KEY WORDS

Nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac, drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

## INTRODUCCIÓN

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), son un grupo de fármacos, de venta libre, altamente empleados para el tratamiento de inflamación, dolor y fiebre.<sup>(1)</sup>

El mecanismo de acción de estos fármacos es evitar la síntesis de prostanoideos (tromboxanos y prostaglandinas) mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2.<sup>(1-3)</sup> La ciclooxigenasa 1 (COX-1) la encontramos en plaquetas, células endoteliales vasculares, riñón y estómago,<sup>(4)</sup> produciendo las sustancias antes mencionadas, quienes son responsables de la protección de la pared del estómago, agregación plaquetaria y función renal,<sup>(2,4)</sup> por lo tanto los inhibidores de esta enzima alterarán dichas funciones. La ciclooxigenasa 2 (COX-2) la encontramos durante la inflamación, tejidos cerebrales y renales sin inflamación, cuyos inhibidores presentan mayores efectos adversos sobre el sistema cardiovascular.<sup>(4,5)</sup> Los AINES inhibidores de la enzima COX-2 se clasifican a su vez en preferentemente selectivos (son moderadamente selectivos) y específicamente selectivos (más selectivos que los preferentemente selectivos) de la COX-2.<sup>(6)</sup> El diclofenaco pertenece a la categoría de los preferentemente selectivos; es un derivado de fenil-acético con actividad analgésica, anti-térmica y antiinflamatoria potente. Interfiere menos en la agregación plaquetaria que otros AINES y es uricosurico, se absorbe bien por vía oral y rectal, aunque el fenómeno de primer paso hepático limita su biodisponibilidad al 50%, se une al 99% de proteínas plasmáticas y se elimina por orina 65% y bilis 35%, tras sufrir hidroxilación y conjugación; sus indicaciones terapéuticas cubren un amplio espectro, se ha popularizado su uso en dolor agudo de diversas etiologías, incluido el dolor posoperatorio.<sup>(6)</sup> Uno de los principales metabolitos del diclofenaco es un ácido glucurónido reactivo (DCF-AG) que se une covalentemente a células diana biológicas y puede contribuir a las reacciones adversas a los fármacos que

surgen del uso de diclofenaco.<sup>(7)</sup> El diclofenaco es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa y de la producción de leucotrienos, superando como antiinflamatorio a otros AINES. A pesar de tener una vida media plasmática corta de aproximadamente 1 a 2 horas, se acumula en los tejidos inflamados y su concentración a ese nivel se mantiene por más tiempo que en el suero.<sup>(8)</sup> El diclofenaco es también uno de los AINES de venta libre más utilizados alrededor del mundo.<sup>(9,10)</sup> Se estima que alrededor de un billón de personas lo utilizan y fue el octavo medicamento más usado en Brasil en el año 2012.<sup>(4)</sup> También se utiliza de manera crónica como medicamento base para diferentes patologías incluyendo trastornos musculoesqueléticos y articulares,<sup>(4)</sup> así como se usa a corto plazo en condiciones incluyendo dolor por cólicos renales, dismenorrea, cefaleas y gota.<sup>(1,4)</sup> Se sabe que el diclofenaco es preferentemente selectivo por la enzima COX-2, compartiendo los similares con efectos pero levemente reducidos comparados al de un inhibidor puro de COX-2 como el Celecoxib.<sup>(6)</sup> Esta característica hace que este fármaco sea comúnmente prescrito puesto que se piensa que sus efectos adversos (principalmente gastrointestinales) van a ser de menor riesgo en comparación a otros AINES, sin embargo, existen estudios que demuestran lo contrario. Cabe destacar que todos los medicamentos producen efectos adversos, unos más graves que otros y van a depender del tiempo en el que estos sean utilizados. El diclofenaco no queda exento de esta regla.

## DESARROLLO DEL TEMA

A continuación se expondrán algunos efectos adversos de este fármaco sobre diferentes sistemas del organismo asociados al uso a corto (3-5 días)<sup>(11)</sup> o largo plazo (más de 90 días).<sup>(1,12)</sup>

### Sistema gastrointestinal

El aquejo gastrointestinal se observa con mayor frecuencia por el uso del diclofenaco.<sup>(9)</sup> En un estudio realizado en 943 pacien-

tes, el síntoma más común fue dolor abdominal, sin embargo el más perjudicial fueron las úlceras pépticas (34 casos) con o sin perforaciones.<sup>(13,14)</sup> Las complicaciones gastrointestinales se concentran en el tracto digestivo superior.<sup>(15)</sup> El riesgo de presentar estas complicaciones es 3 a 5 veces mayor en pacientes en tratamiento en el primer mes de uso.<sup>(15)</sup> Muy frecuentemente la primera evidencia de una úlcera es una complicación que amenaza la vida.<sup>(15)</sup> El desarrollo de la ulceración y/o sangrado requiere terminación inmediata del tratamiento con diclofenaco.<sup>(9)</sup> Por otra parte, se pueden agravar lesiones e inducir complicaciones gastrointestinales en pacientes con enfermedades preexistentes, tales como enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulosis y angiodisplasia.<sup>(15)</sup> Las complicaciones que afectan al tracto digestivo inferior (yeyuno, íleo, colon y recto) son menos frecuentes y se encuentran menos documentadas; entre sus manifestaciones se describen aumento de la permeabilidad de mucosas, inflamación de mucosas, hemorragia manifiesta u oculta, mal absorción, pérdida de proteínas, disfunción del íleo, diarrea, úlceras, estenosis, hemorragias masivas y perforación.<sup>(15)</sup> También se ha evidenciado el agotamiento del activador tisular de plasminógeno, daño morfológico, activación de caspasa 3 y pérdida de lactato deshidrogenasa en porciones del yeyuno.<sup>(12)</sup>

Según los resultados arrojados por un estudio en 82 pacientes, las náuseas y vómitos fueron más frecuentes (14.8%) en los pacientes a los cuales se les administró el diclofenaco, no coincidiendo con otros reportes en donde con el uso de este analgésico se disminuyó esta incidencia e incluso los efectos de sedación.<sup>(16)</sup>

Además, más del 40% de los consumidores de AINES presentan síntomas referidos al tracto gastrointestinal alto durante el tratamiento, como el reflujo gastroesofágico y los síntomas dispépticos.<sup>(17)</sup> En pacientes con alto riesgo gastrointestinal (antecedentes

de úlcera péptica complicada o anticoagulantes) se debe evitar el tratamiento con AINES; en caso de ser necesario, hay que erradicar *Helicobacter pylori* en pacientes con historia ulcerosa e infectados y prescribir Celecoxib más un inhibidor de la bomba de protones.<sup>(18)</sup>

### Sistema cardiovascular

Los inhibidores selectivos de la COX-2 fueron desarrollados como una alternativa menos gastrolesiva a los AINES no selectivos.<sup>(15)</sup> Sin embargo, la aparición de efectos adversos cardiovasculares, tales como infarto al miocardio, accidente vascular encefálico, tromboembolismo venoso, hipertensión y falla cardíaca,<sup>(19,20)</sup> provocaron el retiro de algunos de estos fármacos del mercado.<sup>(9-10,12-21)</sup>

El riesgo cardiovascular puede aumentar en tratamientos prolongados y con el uso de dosis elevadas; su uso puede empeorar cuadros preexistentes de patologías cardíacas y aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca.<sup>(15)</sup> Esto ocurre debido al efecto vasoconstrictor que provoca hipertensión periférica, con el consiguiente aumento de la precarga cardíaca.<sup>(15)</sup> El tratamiento aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades reumatológicas, tales como artritis reumatoide y psoriasis, quienes ya tienen un riesgo cardiovascular aumentado debido a la inflamación sistémica y aterosclerosis secundaria a su enfermedad de base.<sup>(15)</sup> Los efectos adversos cardiovasculares se relacionan a través de su efecto inhibitorio sobre la COX-2.<sup>(15,21)</sup> En el endotelio vascular, la inhibición de la COX-2 suprime la síntesis de prostaciclina, las cuales tienen un rol importante en la protección del endotelio frente al estrés mecánico que genera la circulación sanguínea.<sup>(15)</sup> Además, la prostaciclina actúa como un antiarrítmico endógeno a través de la inhibición de la actividad simpática en el epicardio.<sup>(15)</sup>

Otros efectos de la inhibición de la COX-2 a nivel cardiovascular incluyen la aceleración

en la formación de ateromas y el aumento de la presión arterial.<sup>(15,21)</sup> Dentro de la familia de los inhibidores específicamente selectivos de la COX-2, Celecoxib es uno de los que presenta una menor selectividad a COX-2, entre los AINES no selectivos, la selectividad a COX-2 de diclofenaco destaca por ser similar a la selectividad de Celecoxib.<sup>(15)</sup> Estudios observacionales han demostrado que el riesgo de eventos trombóticos y por ende cardiovasculares en terapias con altas dosis de diclofenaco (>150mg por día) es comparable al riesgo de inhibidores específicamente selectivos de COX-2 (Celecoxib).<sup>(15,22)</sup> Esta similitud en cuánto a los riesgos que comparten el Diclofenaco con el Celecoxib, es poco reconocida en la actualidad, ya que la prescripción del Diclofenaco se realiza sin tomar en cuenta los mismos debido a la falta de actualización farmacológica del personal médico.<sup>(10)</sup>

### Sistema hematológico

El efecto hematológico más frecuente con los AINES inhibidores de COX-1 es la disminución en el recuento de plaquetas, con el consiguiente riesgo de hemorragias severas, las cuales incluso pueden ser fatales. La prostaciclina es un metabolito importante del metabolismo, mediado por COX-2, del ácido araquidónico en células endoteliales, ejerce función fisiológica como un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.<sup>(15)</sup> En pacientes con bajo recuento de plaquetas o con la función plaquetaria alterada, se debería evitar el uso de AINES no selectivos (diclofenaco) y considerar inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Antes de una cirugía, se debería suspender la administración de AINES durante un período de tiempo de al menos 8 a 10 horas (correspondiente a 4 a 5 veces la vida media del diclofenaco),<sup>(8)</sup> para evitar un mayor riesgo de sangrado tanto durante como después de la cirugía.<sup>(23)</sup>

Estudios han revelado que la administración de diclofenaco en dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de

episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs y en particular al de etoricoxib.<sup>(24)</sup>

### Hígado

En un estudio realizado en la India sobre 943 pacientes, se demostró que en un 7% de los pacientes presentaron problemas hepáticos a causa del uso del diclofenaco.<sup>(14)</sup> Los pacientes que usan de manera prolongada el fármaco pueden desarrollar hepatitis que muchas veces es asintomática pero en otros casos puede ser fatal. Mientras que a corto plazo aun no existen estudios que muestren que el diclofenaco es más hepatotóxico que otro AINE.<sup>(9)</sup> Normalmente el primer mes de uso crónico del medicamento nos muestra reacciones hepáticas, sin embargo puede ocurrir durante cualquier momento del uso prolongado de este. Algunas de las reacciones graves que se han reportado son necrosis hepática, ictericia, hepatitis fulminante e insuficiencia, dentro de estos mismos casos raras veces encontramos una hepatopatía fulminante.<sup>(9)</sup> En otro estudio realizado en el 2015 en los Estados Unidos se comprobó que al utilizar diclofenaco por más de 90 días en más de la mitad de los pacientes provocaba ictericia (69%), urticaria (38%), rash (31%), fiebre (25%), anticuerpos antinucleares (31%) y anticuerpos anti musculo liso (25%).<sup>(12)</sup> La afectación fue hepatocelular en la mayoría de los casos y autoinmunitaria en los otros.<sup>(15)</sup> Estos casos fueron considerados graves ya que desarrollaron una coagulopatía con ictericia,<sup>(15)</sup> posicionando de esta forma al diclofenaco como el AINES más hepatotóxico si su uso es prolongado.<sup>(25)</sup> Se pueden revertir todos los efectos adversos del diclofenaco sobre este órgano al detener su uso continuo. Se les recomienda a las personas que necesitan utilizar diclofenaco de manera crónica, el chequeo constante de este órgano y la medición de las proteínas con su médico.

### Sistema renal

Los AINES no selectivos son una causa

importante de reacciones adversas renales, con estudios que indican que son responsables del 7% de los casos de fallo renal agudo en la población general, y de 35% de los casos de fallo renal agudo inducidos por medicamentos. Las reacciones adversas renales ocurren como consecuencia de alteraciones en el sistema de regulación del flujo sanguíneo renal. Existen diversos mediadores que participan de este sistema, dentro de los cuales se encuentran las prostaglandinas. Los AINES (no selectivos), al inhibir la síntesis de prostaglandinas, disminuyen el flujo sanguíneo glomerular en el riñón,<sup>(12)</sup> lo cual aumenta el riesgo de desarrollar daño renal agudo. Este riesgo es mayor en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina,<sup>(15)</sup> debido a que estos fármacos también alteran la regulación del flujo sanguíneo glomerular. Otros factores de riesgo que inciden en la frecuencia y severidad de estas reacciones incluyen diabetes, falla cardíaca, enfermedad renal de base y edad avanzada. La capacidad de causar efectos nocivos sobre el riñón es una característica común a todos los AINES, y depende tanto de la dosis administrada como del tiempo de exposición. El perfil de reacciones renales de los inhibidores selectivos de la COX-2 es similar al de los AINES preferentemente selectivos como el diclofenaco.<sup>(12)</sup>

### **Piel**

Se han comunicado muy raramente reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica<sup>(26-31)</sup> en asociación con el uso de AINES<sup>(26,30-31)</sup> y algunos inhibidores selectivos de la COX-2.

#### **• Síndrome de Steven-Johnson**

Se puede definir el síndrome de Steven-Johnson (SSJ) como una forma grave de reacción de hipersensibilidad ante medicamentos. Es caracterizada por lesiones color rojo oscuro, plano y aislado en cara y tronco,

afecta las mucosas y presenta un 10% de desprendimiento cutáneo.<sup>(26,27)</sup>

#### **• Necrólisis epidérmica tóxica**

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es también una farmacodermia<sup>(28)</sup> e incluso se piensa que es una forma más grave del SSJ. Esta necrosis está caracterizada por placas eritematosas mal delineadas, desprendimiento epidérmico, lesiones color rojo oscuro y aplanado que pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo afectando también las mucosas.<sup>(29)</sup> La NET nos puede causar una reacción sistémica y tiene un porcentaje de desprendimiento cutáneo de más del 30%.<sup>(29)</sup>

La mayoría de los casos de NET en todas las edades corresponden a pacientes que han recibido medicamentos que potencialmente inducen a SSJ.

#### **• Etiología SSJ/NET**

Las tres mayores causas de SSJ/NET obedecen a reacciones a fármacos,<sup>(26,28,30-31)</sup> infecciones bacterianas, virales, parasitarias, micótica; y en tercer lugar y con menor frecuencia al cáncer.<sup>(30)</sup>

Los AINES ocupan el tercer lugar como agente causal con un 24.6% del total de casos siendo los más comunes dentro de los cuales tenemos los derivados oxicams, ácidos carboxílicos, ácidos propiónicos, ácidos acéticos, familia del diclofenaco, y diarheterocíclicos.<sup>(30)</sup>

### **EFFECTOS SOBRE CANALES IÓNICOS**

Algunos estudios sugieren que ciertos AINES modulan los canales iónicos generando una posibilidad de que estos efectos sobre los canales expliquen ciertos efectos del fármaco que no están relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa.<sup>(5)</sup> Para que se produzcan se requieren concentraciones mucho más altas que aquellas necesarias para la inhibición de COX. Algunos efectos directos sobre los canales de iones incluye la modificación de las propiedades de

puente del canal, efecto sobre la permeabilidad del poro o un cambio en la expresión de la proteína del canal.<sup>(5)</sup>

El diclofenaco afecta los siguientes canales iónicos:

● **Canales de sodio dependiente de voltaje**

Estos canales se encargan de iniciar la fase de despolarización en el potencial de acción de muchas células excitables. El diclofenaco tiene preferencia sobre las neuronas cerebrales y las neuronas del ganglio trigeminal, inhibiendo la excitación de los mismos mediante la estabilización del estado abierto del canal provocando ligeras disminuciones de la desintegración macroscópica de la corriente.<sup>(5)</sup>

● **Canales de calcio dependientes de voltaje**

No hay muchos estudios que muestren exactamente cuál es el efecto del diclofenaco sobre estos canales. Sin embargo en un experimento que incluyo miocitos ventriculares neonatales de rata,<sup>(5)</sup> se observó que el diclofenaco suprime las corrientes de calcio, los autores demostraron que esta característica es independiente de la inhibición de COX puesto que hicieron el mismo experimento con otros AINES y no obtuvieron los mismos resultados.

● **Canales de potasio dependientes de voltaje**

Se ha demostrado que el diclofenaco tiene la capacidad de inhibir la corriente de estos canales en macrófagos activados, disminuyó la producción de interleucina 2 en los linfocitos T activados y disminuyó la regulación de la expresión de ARNm.<sup>(5)</sup> Esto nos sugiere que el fármaco también posee acciones anti-inflamatorias por modulación del sistema inmunitario y no solo por inhibición de COX.

A continuación, se presenta la tabla No.1, donde se resumen los efectos adversos del diclofenaco.

**Tabla No. 1:** Efectos adversos del diclofenaco.

Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras
Nauseas	Hepatitis	Reacciones anafilácticas
Flatulencias	Colestasis	Dermatitis exfoliativa
Dolor abdominal	Agranulocitosis	Síndrome de Stevens-Johnson
Dispepsia (40%) <sup>(18)</sup>	Anemia aplásica	Necrólisis epidérmica tóxica (20%) <sup>(31)</sup>
Anorexia	Urticaria (38%) <sup>(17)</sup>	Hepatitis
Úlceras pépticas	Anemia hemolítica	Ictericia (69%) <sup>(12)</sup>
Hemorragia gastrointestinal	Leucopenia	Depresión profunda
Reflujo Gastroesofágico (40%) <sup>(18)</sup>	Hiperreactividad bronquial	Psicosis
Rash (31%) <sup>(12)</sup>	Incremento de urea nitrogenada	Alucinaciones
Prurito	Nefrotoxicidad	Neutropenia
Edema periférico	Incremento de azoados	Trombocitopenia
Cefalea	Hipertensión	Inducción de colitis
Somnolencia	Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>(13)</sup>	Enfermedad de Crohn
Mareo		Meningitis aséptica <sup>(13, 17)</sup>
Vértigo <sup>(3,13)</sup>		

Fuente: Autores del artículo.

**Conclusión**

El uso indiscriminado debido a su venta libre, la poca conciencia sobre la toxicidad del fármaco debido a la falta de actualización sobre la materia por parte del personal de salud que prescribe, son factores que predisponen a la manifestación de los efectos adversos por el consumo de diclofenaco.

**Recomendación**

Al personal de salud, advertir a los pacientes que en caso de presentarse los efectos adversos leves, suspender el consumo del medicamento; en caso de presentar signos o síntomas de los efectos adversos sistémicos, suspender el uso del medicamento y acudir a atención médica inmediata.

Realizar una evaluación periódica a cada paciente acompañada de la realización de exámenes laboratoriales con el fin de mantener un control estricto de la evolución del paciente.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Brunton Laurence, Chabner Bruce, Knollman Bjorn. Antiinflamatorios, anti-piréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Grosser Tilo, SmythE-mer, FitzGerald Garret A, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw Hill; 2012. P. 959-1004.
2. Osma G. Inés. Prostaglandinas dependientes de ciclooxigenasa-2: moléculas claves en el control funcional de los macrófagos [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de ciencias. 2012.
3. Day, Richard O, and Garry G Graham. "THERAPEUTICS: Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)." *BMJ: British Medical Journal* 347, no. 7917 (2013): 34-37. <http://www.jstor.org/stable/23495371>.
4. Geller Mauro, Krymchantowski V. Abouch, SteinbruchMarcio, Cunha S. Karin, Goncalves R. Marcia, Oliveira Lisa, et al. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências-terapêuticas e açõesfarmacológicas. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*. 2012; 10(1): 29-28.
5. Gwanyanya, A., Macianskiene, R. and Mubagwa, K. Insights into the effects of diclofenac and other non-steroidal anti-inflammatory agents on ion channels. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64 (2013): 1359–1375. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2042-7158.2012.01479.x/full>.
6. Martínez Ruiz RJ. Tesis: "Efectividad de la analgesia en posoperadas de cesárea con TramadolPeridural Asociado a: Ketorolaco IV (COX-1) vs Diclofenaco IV (COX-2) vs Paracetamol IV (COX-3) IV". Toluca estado de México 2014. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/oca/view/20.500.11799/14614/2/413053.pdf>.
7. Scialis, R., Csanaky, I., Goedken, M. and Manautou, J. (2015). Multidrug Resistance-Associated Protein 3 Plays an Important Role in Protection against Acute Toxicity of Diclofenac. *Drug Metabolism and Disposition*.
8. Perdomo Fernández I. Analgesia preventiva con Diclofenaco en el dolor postoperatorio de colecistectomíavideo-laparoscópica. *Multimed*. 2015; 19(6) Noviembre-Diciembre. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/425/728>.
9. López L. Edison J. Análisis del uso de antiinflamatorios no esteroideos no incluidos en el cuadro nacional de medicamentos básicos del Ecuador, en el área de emergencias del hospital de IESS Ambato, periodo Abril – Junio de 2015 [Tesis]. Riobamba, Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. 2015.
10. Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrig-

- nani, P. and Young, C. (2015). Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*, 75(8), pp. 859-877.
11. NOVARTIS ARGENTINA S.A, Voltaren Dolo® Cápsulas blandas, Argentina, 2014. Disponible en :<http://www.voltaren.com.ar/productos/voltaren-dolo-capsulas-blandas.html>.
  12. Vergara Salazar N. RAM asociadas a medicamentos de venta directa. AINEs: Resumen de reacciones adversas renales y hepáticas. *Boletín de farmacovigilancia*. Septiembre 2016. N° 8. Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/08/images/parte06.pdf>
  13. Carrión Abad R.K. "Análisis del comité de farmacoterapia referente a una reacción adversa medicamentosa propia del diclofenaco en pacientes con artritis reumatoide" [Tesis]. Machala: Universidad Técnica de Machala. Unidad académica de ciencias químicas y de la salud; 2016. Disponible en <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/7728>.
  14. Dixon Thomas, Molly Mathew, C. Vijaya-Raghavan, Guru P. Mohanta, PadmanabhaReddy. por diclofenac [Serie en internet]. 2012 (citado 31-Marzo-2017); 10(1): (aprox. 5 p.). Disponible en: [http://scielo.Dias peridos debido a discapacidad por reacciones adversas inducidas isciiii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1885-642X2012000100007&lang=pt](http://scielo.Dias peridos debido a discapacidad por reacciones adversas inducidas isciiii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2012000100007&lang=pt).
  15. Schmeltzer Paul A., Kosinski Andrzej S., Kleiner David E., Hoofnagle H. Jay, Stolz Andrew, Fontana Robert J., Russo Mark W. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *DILIN* (serial on the internet). April 2016 (cited 05-March-2017); 36(4): 603-609. Available on:<http://www.biblio> virtual.unah.edu.hn/bv/browse.php?u=http%3A%2F%2Fonlinelibrary.wiley.com%2Fdoi%2F10.1111%2Fliv.13032%2Fsupinfo&b=1.
  16. Paz-Estrada C, Vilaplana-Santalo C.A., Perdomo-Gutiérrez R.E. Analgesia preventiva con diclofenaco y parecoxib-sódico en cirugía ortopédica. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 34. No. 3 Julio-Septiembre 2011 pp 159-163. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2011/cma113b.pdf>.
  17. Badesso Roxanna ,Bustos-Fierro Carolina , Seguro Maria Laura, Nuñez Graciela, Romañuk Carolina, Naeko Sonia, Oliveira Maria Eugenia Gastrointestinal safety of oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID). Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. 2014.
  18. Marcén B, Sostres C, Lanás A. AINES y riesgo digestivo. *Atención Primaria*. Febrero 2016. Vol. 48 (2). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656715001882>.
  19. Patrono, C. *CurrCardiol Rep*, Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Ischemic Heart Disease (D Mukherjee, Section Editor); March 2016.<https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-016-0702-4>.
  20. Dr. Ray Schilling; Arthritis Drugs Can Cause Heart Failure; Collection of health news, health articles and useful medical information you can use in everyday life. Oct,22,2016h <http://www.askdrray.com/arthritis-drugs-can-cause-heart-failure/>.
  21. Wise, Jacqui. "Avoid Diclofenac in People with Heart Problems, Drug Regulator Has Advised." *BMJ: British Medical Journal* 347, no. 7915 (2013): 2.

- <http://www.jstor.org/stable/23495218>.
22. David T. Felson, M.D., M.P.H; Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs; The New England Journal Of Medicine; December 29, 2016 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1614257>.
  23. Vergara Salazar N. RAM asociadas a medicamentos de venta directa. AINES: Resumen de reacciones adversas hematológicas, gastrointestinales y cardiovasculares. Boletín de farmacovigilancia. Enero 2017. N° 9. Disponible en: <http://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/09/images/parte06.pdf>.
  24. Batzordea I, Agirrezabala J.R., Aiz I, Albizuri M, Iciar A, Armendáriz M, et al. Selección de AINES: entre el Riesgo Cardiovascular y el Gastrointestinal. Boletín Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Volumen 16. No. 4. 2008. Disponible en: [http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/infac\\_v16\\_n4.pdf](http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/infac_v16_n4.pdf).
  25. Katsuhiko Ohya, Norie Murayama, Makiko Shimizu & Hiroshi Yamazaki; Drug interactions of diclofenac and its oxidative metabolite with human liver microsomal cytochrome P450 1A2-dependent drug oxidation; Taylor and Francis Online; 18 Jun 2013 <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00498254.2013.806837>.
  26. Ricardo Barrantes Monge, Karla Espinoza Morales, Síndrome de Stevens-Johnson Y Necrosis Epidérmica Tóxica, Revista Medica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (610) 305 - 308-, 2014. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc142z.pdf>.
  27. Sotelo Cruz Norberto. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica en niños. Gaceta Médica de México (revista en línea). 2012 (consultado el 24-Mayo2017); 148 (265). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012/gm123h.pdf>.
  28. Andrés Domínguez-Borgúa, Itzel González, Lucero Morales, Francisco Manuel Martínez-Carrillo y Paul Palacios. Necrólisis Epidérmica Tóxica (Net) y Desarrollo de Absesos Hepáticos. Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Tlalnepantla, Issemy, Edo. de México, Gaceta Médica de México;151:512-8, 2015. Disponible en: [http://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n4/GMM\\_151\\_2015\\_4\\_512-518.pdf](http://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n4/GMM_151_2015_4_512-518.pdf).
  29. Barbosa Moreno Laura, Salas Alanis Julio, Ocampo Candiani Jorge, Ocampo Garza Jorge. Urgencias dermatológicas. Dermatol Revista Mexicana (revista en línea). 2015 (consultado el 24 de mayo del 2017); 59 (26). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2015/rmd151e.pdf>.
  30. Núñez Núñez, Juan Gabriel, Tutora: Dra. Esp. Silva Tirado, Mónica Paulin, Análisis de Caso Clínico Sobre: "Síndrome de Stevens Jonhson por Consumo de AINES", Universidad Técnica de Ambato Facultad de Ciencias de la Salud Carrera de Medicina, Ambato – Ecuador Febrero – 2017. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/2480>
  31. Dra. Dianelí Lorely Reyes Hernández, MSC. Dra. Damarys Pérez Fleutes, Dra. Amelia Betancourt Pérez. Informe de Caso Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de una Paciente, Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Villa Clara, Cuba, Acta Médica del Centro / Vol. 9 No. 4 2015. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2015/mec154h.pdf>.