



Centro de Información
de Medicamentos
Facultad de Ciencias Químicas (UNC)



Universidad
Nacional
de Córdoba

Boletín CIME-FCQ-UNC

Diclofenac 25 mg: necesidad de reclasificación solo venta bajo receta

Mariana Caffaratti

Actualizado diciembre 2024 | Publicado febrero 2025

Av. Medina Allende y Haya de la Torre – planta baja, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: cimecord@quimicas.unc.edu.ar

Teléfonos: (0351) 5353850 (int. 53359)

Informe solicitado por el **Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba (CFC)** en el marco del convenio específico de cooperación entre la FCQ-UNC y el CFC.



Este Boletín se enfoca en diclofenac, que es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Actualmente en Argentina, las especialidades medicinales de administración oral que lo contienen difieren en su condición de expendio dependiendo de su concentración: venta libre para concentraciones de 25 mg y venta bajo receta para concentraciones de 50 mg o mayores.

Teniendo en cuenta que el riesgo cardiovascular de diclofenac se presenta incluso a dosis bajas y considerando las medidas tomadas por agencias de altos estándares normativos para restringir su condición de expendio solo a venta bajo receta, se pone en evidencia la necesidad de reevaluar la condición de venta libre que tienen en Argentina las especialidades medicinales de diclofenac 25 mg de administración oral.

PALABRAS CLAVE: diclofenac; analgésicos; antiinflamatorios no esteroideos; medicamentos sin prescripción; medicamentos bajo prescripción; legislación de medicamentos.

Índice

Introducción	2
Riesgo cardiovascular	3
Riesgo cardiovascular a dosis bajas	4
Medidas dirigidas a minimizar los riesgos cardiovasculares de diclofenac	4
Restricciones en la condición de venta de diclofenac oral: reclasificación de “venta libre” a “venta bajo receta”	4
Reflexiones finales	5
Bibliografía	6

Introducción

El diclofenac es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y actualmente en Argentina, las especialidades medicinales de administración oral que lo contienen difieren en su condición de expendio dependiendo de su concentración. En concentraciones de 25 mg es de venta libre (VL) según el anexo de una Disposición abrogada de ANMAT 3962/2017¹; mientras que, en concentraciones superiores, de 50 mg o mayores, su condición es de venta bajo receta (VBR).

Las especialidades medicinales de VL de diferentes laboratorios, pueden contener diclofenac, como monofármaco, o en asociación con paracetamol (ver Tabla 1)^{2,3}. La asociación de diclofenac+paracetamol del Laboratorio Gennoma fue el producto más vendido entre los medicamentos de VL en 2022 y 2023⁴.

En nuestro país, uno de cada cuatro medicamentos dispensados en las farmacias corresponde a un medicamento de VL. En general, la excesiva publicidad en diversos medios impulsa la adquisición de estos productos⁴.

Tabla 1: Especialidades medicinales que contienen diclofenac de administración oral con condición de venta libre

Especialidad medicinal	Laboratorio	Composición
Anaflex®	Bagó	diclofenac sódico 25 mg
Anaflex Plus Rápida Acción®	Bagó	diclofenac sódico 25 mg + paracetamol 300 mg
Artrostop T Caliente VL®	Excelentia	diclofenac potásico 25 mg
BefoL VL®	Biotenk	diclofenac potásico 25 mg + paracetamol 500 mg
Dioxaflex VL®	Bagó	diclofenac potásico 25 mg
Fabogesic Flexi 25®	Savant Consumer	diclofenac sódico 25 mg
Geniol Plus Rápida Acción®	Elea	diclofenac sódico 25 mg.
Nodolerte®	Formulab	diclofenac sódico 25 mg + paracetamol 300 mg
Tafirol Plus Rápida Acción®	Genomma Lab	diclofenac sódico 25 mg + paracetamol 300 mg
Volforte 25®	Omicron	diclofenac sódico 25 mg

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias 2 y 3.

Se podría suponer que un analgésico comprado en la farmacia, sin receta, es relativamente seguro. Sin embargo, varios medicamentos de venta libre que se usan con frecuencia para tratar el dolor y la inflamación pueden tener efectos secundarios no deseados⁵.

En particular, en el caso de diclofenac su perfil de riesgo cardiovascular (RCV) es de gran importancia clínica y toma mayor relevancia por ser uno de los AINE más utilizados. En los

siguientes apartados se aborda el RCV de este fármaco, las advertencias de seguridad y las medidas tomadas por agencias regulatorias de altos estándares normativos, para restringir su condición de venta libre.

Riesgo cardiovascular

Los AINE actúan inhibiendo la transformación de ácido araquidónico en prostaglandinas mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX). La inhibición de estas enzimas afecta a funciones fisiológicas gastrointestinales, cardiovasculares y renales, de forma que los mismos mecanismos de acción responsables de los efectos beneficiosos también generan diferentes riesgos. Existen dos isoformas principales de COX: la COX1, presente en la mayoría de los tejidos, mucosa gástrica y plaquetas y, la COX2, inducida en tejidos como el endotelio vascular o las articulaciones durante la inflamación. La analgesia se debe principalmente a la inhibición de la COX2, pero esta inhibición conlleva riesgos cardiovasculares dado que la COX2 está involucrada en la síntesis de prostaglandina I₂ (PGI₂) con actividad cardioprotectora de vasodilatación y antiagregación. Por otra parte, la COX1 genera tromboxanos con carácter de agregante plaquetario y vasoconstrictor. La inhibición de la COX1 se asocia a disminución de la agregación plaquetaria y a mayor toxicidad gastrointestinal⁶.

La selectividad relativa por las isoformas COX atribuida a algunos AINE se ha representado en variedad de gráficos o figuras como la que se recoge a continuación (Figura 1)⁶:

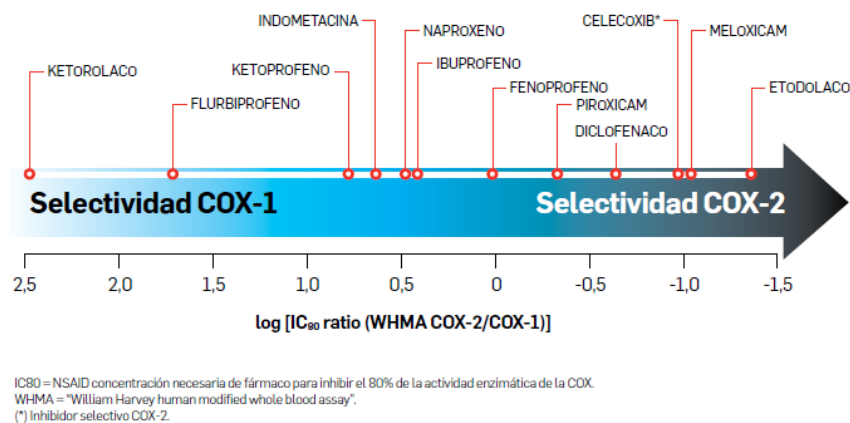


Figura 1: Selectividad relativa COX1 vs COX2 de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Fuente: tomado de referencia 6

A excepción del ácido acetil salicílico, los AINE aumentan el riesgo cardiovascular, incrementando el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), ictus, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y su descompensación. "El riesgo aumenta con la dosis de AINE y la duración del tratamiento. No parece haber un periodo de latencia de riesgo, ya que en tratamientos cortos (dentro del primer mes) también se ha visto aumento del riesgo [RCV]"⁶.

En 2013, en una revisión sistemática de los efectos vasculares y gastrointestinales de diferentes AINE frente a placebo se observó que los inhibidores selectivos de COX2, el diclofenac y posiblemente el ibuprofeno a altas dosis, presentaban un aumento de RCV similar. Esto se debía principalmente al incremento de eventos coronarios graves (IAM y muerte por enfermedad coronaria). La razón de riesgos (RR) de eventos vasculares graves

para los distintos AINE evaluados fue la siguiente: COXIB, RR = 1,37 (IC95% 1,14-1,66); diclofenac, RR = 1,41 (IC95% 1,12-1,78). Los resultados con ibuprofeno no fueron estadísticamente significativos, RR = 1,44 (IC95% 0,89-2,33), aunque sí aumentó la incidencia de eventos coronarios graves, RR = 2,22 (IC95% 1,10-4,48). Es destacable que no se observó ningún incremento de riesgo de eventos vasculares graves con naproxeno, RR = 0,93 (IC95% 0,69-1,27). La incidencia de muertes de origen vascular aumentó significativamente con el uso de COXIB y diclofenac. Tanto con ibuprofeno como con naproxeno no se observaron diferencias estadísticamente significativas^{6,7}.

Riesgo cardiovascular a dosis bajas

Como se mencionó anteriormente, en el año 2013, se informaba que los riesgos vasculares de diclofenac eran comparables a los de COXIB⁷.

En 2018, Schmidt y cols. realizaron un estudio donde examinaron los RCV de pacientes que iniciaban tratamiento con diclofenac, en comparación con el de uso de otros AINES tradicionales, paracetamol y pacientes que no iniciaban tratamiento farmacológico. Observaron que diclofenac presentó un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes, en comparación con el no uso, el uso de paracetamol y el uso de otros AINES. Los riesgos fueron evidentes incluso para dosis bajas de diclofenac⁸.

Otro estudio de Schmidt M y cols. publicado en 2023, observó a los grupos de pacientes que iniciaban tratamiento en dosis altas o en dosis bajas de diclofenac y a los que no iniciaban tratamiento. Los datos se tomaron en base al registro de prescripciones. Se realizó una aproximación de la dosis diaria en función de la dosis del comprimido y la dosis media recomendada. Las dosis se definieron como altas (≥ 150 mg/día) para comprimidos de ≥ 75 mg y bajas (≤ 150 mg/día) para comprimidos de ≤ 50 mg.

Como resultado se tuvieron aumentos semejantes del RCV sin importar la dosis⁹. Este hallazgo proporcionó evidencia contra la suposición de que diclofenac en dosis bajas era menos riesgoso^{9,10}.

Medidas dirigidas a minimizar los riesgos cardiovasculares de diclofenac

En 2013, luego de la publicación del metanálisis en Lancet⁷, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) emitió recomendaciones de seguridad para los medicamentos que contienen diclofenac. Los estudios clínicos y epidemiológicos indicaban de manera sistemática el aumento de acontecimientos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado a su uso, en especial a dosis altas (150 mg diarios) y con tratamiento prolongado¹¹. En el mismo año, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), haciendo eco de las recomendaciones de la EMA, emitió una alerta sobre diclofenac y riesgo cardiovascular, donde se menciona que, aunque el riesgo se observa particularmente a dosis altas y durante períodos prolongados, no se han identificado dosis o duraciones de tratamiento exentos de este riesgo¹².

Restricciones en la condición de venta de diclofenac oral: reclasificación de “venta libre” a “venta bajo receta”

En algunos países, las especialidades medicinales de diclofenac vía oral de VL, en concentraciones de 25 mg o menores, fueron reclasificadas a VBR debido al riesgo cardiovascular. A continuación, se describen las medidas regulatorias tomadas por las agencias sanitarias de Estados Unidos, Reino Unido, Canadá y Dinamarca.

- **Estados Unidos:** Diclofenac estuvo disponible como medicamento con condición de VL hasta 2013, cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), luego de informes de que causaba eventos adversos cardiovasculares, restringió su uso solo de VBR¹. Actualmente, diclofenac solo está disponible como medicamento de VBR^{13,14}.
- **Reino Unido:** A partir del 15 de enero de 2015, los comprimidos de diclofenac de 12,5 mg y 25 mg, anteriormente disponibles sin receta, fueron reclasificados como medicamentos de VBR (*Prescription-Only Medicine* o POM). Este medicamento se asoció a un pequeño aumento del riesgo de eventos tromboembólicos arteriales. No se puede descartar el riesgo de estos efectos secundarios incluso cuando es utilizado durante un corto periodo de tiempo o en una dosis menor¹⁵⁻¹⁷.
- **Canadá:** Las especialidades medicinales de diclofenac de administración oral tienen la condición de VBR desde 2014^{18,29}. Se exceptúan de esta condición las presentaciones de uso tópico.
- **Dinamarca:** Diclofenac de administración oral tiene condición de VBR. Solo la concentración de diclofenac 12,5 mg, estuvo disponible con condición de VL en el período comprendido entre julio de 2007 a diciembre de 2008²⁰⁻²².

Tanto en España como en Francia, las especialidades medicinales de diclofenac de administración oral en cualquier concentración tienen autorización como “Medicamento sujeto a prescripción médica” o “sujetos a receta médica”^{23, 24}.

Reflexiones finales

Las agencias reguladoras de todo el mundo imponen distintas restricciones a la disponibilidad de medicamentos, como el estatus de prescripción, para proteger la salud. Las diferentes clasificaciones de medicamentos, como los de VBR y los de VL, dan lugar a distintos tipos de acceso, canales de distribución de medicamentos y publicidad permitida según dicha condición²⁵.

Teniendo en cuenta que el riesgo cardiovascular de diclofenac se presenta incluso a dosis bajas, y considerando las medidas tomadas por agencias de altos estándares normativos (entre 2008 y 2015) para restringir su condición de expendio solo a venta bajo receta, se pone en evidencia la necesidad de reevaluar la condición de VL que tienen en Argentina las especialidades medicinales de diclofenac 25 mg de administración oral.

Actualmente, el diclofenac 25 mg es uno de los medicamentos más vendidos sin prescripción médica en este país. A pesar de la inercia o demora en la toma de decisiones de la autoridad regulatoria, los farmacéuticos deberían informar adecuadamente a los pacientes al momento de la dispensación y sugerir alternativas igual de eficaces y menos riesgosas²⁶.

Como mencionan Schmidt y cols., en el artículo publicado en el *British Medical Journal*, “es hora de reconocer el riesgo potencial para la salud que presenta el diclofenac y de reducir su uso. El diclofenac no debería estar disponible sin receta médica y, cuando se prescribe, debería ir acompañado de una advertencia adecuada sobre sus posibles riesgos”^{5,8}.

Agradecimientos:

A las Dras. G. Miana y S. Uema por la lectura crítica del texto y edición del contenido, respectivamente.

Revisoras externas:

Mgter. Marcela Rousseau y Dra. Elena María Vega.

Boletín CIME-FCQ-UNC | ISSN 3008-7007**Comité Editorial***

Dra. Susana C. NUÑEZ MONTOYA, Dra. Mariana VALLEJO, Dra. María Laura GUZMÁN, Dra. Virginia AIASSA, Dra. Eva ACOSTA, Dra. Claudia BREGONZIO y Dra. Rosana CRESPO.

Comité de Redacción*

Mgter. Mariana CAFFARATTI, Dra. Gisele MIANA y Dra. Sonia UEMA.

**Resolución HCD 1030/2022 FCQ-UNC*

Bibliografía

1. Procedimiento opcional de tramite unificado, Disposición 3962/2017 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud, República Argentina (abril 27, 2017) <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/162885/20170427>
2. ANMAT. Vademecum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso: 06/12/2024]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul->
3. Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line [Internet]. Buenos Aires: Alfa-Beta Ediciones [acceso: 06/12/2024]. Disponible en: <http://www.alfabeta.net>
4. Confederación Farmacéutica Argentina COFA. Observatorio de Salud de Medicamentos y Sociedad. Evolución de las dispensas de Medicamentos de Venta libre en 2023 [Internet]. Buenos Aires: COFA [acceso: 09/12/2024]. Disponible en: <http://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2024/04/12/evolucion-de-las-dispensas-de-medicamentos-de-venta-libre-en-2023/>
5. Salud y Fármacos. Diclofenaco. Analgésico de uso frecuente puede aumentar sustancialmente el riesgo de enfermedad cardíaca (Diclofenaco. Common painkiller may substantially increase the risk of heart disease) Nancy Bazilchuk, basado en un artículo de Siw Ellen Jakobsen ScienceNordic, 3 de octubre de 2018 <http://sciencenordic.com/common-painkiller-may-substantially-increase-risk-heart-disease>
6. Aranguren Ruíz I, Elizondo Rivas G, Azparren Andía A. Consideraciones de seguridad de los AINE [Internet]. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Año 2016, volumen 24, Nº 2 [acceso 6/12/2024]. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/CFA8CDF9-77DA-47BD-8B0B-7C961EFF550B/358992/Bit_v24n2.pdf
7. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: metaanalyses of individual participant data from randomised trials. The Lancet - 30 May 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
8. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. BMJ. 2018 Sep 4;362: k3426. doi: 10.1136/bmj. k3426. PMID: 30181258; PMCID: PMC6122252.
9. Schmidt M, Arendt-Nielsen L, Hauge EM, Sørensen HT, Pedersen L. High- vs. low-dose diclofenac and cardiovascular risks: a target trial emulation. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2023 Jul 29;9(5):453-461. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad018. PMID: 36921986.

10. Schmidt M, Arendt-Nielsen L, Hauge E M, Soerensen H T, Pedersen L, Dose-dependency of diclofenac's cardiovascular risks: a series of nationwide emulated trials, *European Heart Journal*, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, ehac544.2730, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.2730>
11. European Medicines Agency EMA. Nuevas recomendaciones de seguridad para el diclofenaco. Nuevas medidas dirigidas a minimizar los riesgos cardiovasculares. [Internet] [Acceso: 6/12/24] Fecha de actualización: 28/06/13 Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-safety-advice-diclofenac-cmdh-endorses-prac-recommendation>
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso [Internet] [Acceso: 28/11/24] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2013/ni-muh_fv_16-2013-diclofenaco/
13. Washington State University 2024. Study points to cause of safety concerns in painkiller diclofenac [Internet] [Acceso: 06/12/2024] Disponible en: <https://pharmacy.wsu.edu/2023/04/25/study-points-to-cause-of-safety-concerns-in-painkiller-diclofenac>
14. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Diclofenac. [Updated 2017 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547953/>
15. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Oral diclofenac presentations with legal status 'P' – reclassified to POM [Internet]. MHRA [fecha de actualización: 14/01/2015; acceso: 28/11/2024]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/drug-alert-oral-diclofenac-presentations-with-legal-status-p-reclassified-to-pom>
16. Leelavanich D, Adjimatera N, Broese Van Groenou L, Anantachoti P. Prescription and Non-Prescription Drug Classification Systems Across Countries: Lessons Learned for Thailand. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020 Nov 26;13:2753-2768. doi: 10.2147/RMHP.S281629. PMID: 33273873; PMCID: PMC7705273.
17. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Press release. Diclofenac tablets now only available as a prescription medicine [Internet]. MHRA [fecha de actualización: 14/01/2015; acceso: 28/11/2024] Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/diclofenac-tablets-now-only-available-as-a-prescription-medicine>
18. Health Canada. Notice: Prescription Drug List (PDL): Diclofenac [Internet]. Health Canada [acceso: 28/11/2024]. Disponible en: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/liste-drogues-ordonnance/diclofenac.html>
19. Health Canada. The Drug and Health Product Register. Prescription Drug List [Internet]. Health Canada [acceso: 28/11/2024]. Disponible en: <https://hpr-rps.hres.ca/pdl.php?wbdisable=true&lang=en>
20. Danish Pharmaceutical Information Drugs and package sizes on the Danish drug market [Internet]. [acceso: 28/11/2024]. Disponible en: <http://pro.medicin.dk>.
21. Danish Health and Medicines Authority Over-the-counter medicines in Denmark [Internet]. [acceso: 28/11/2024]. Disponible en: <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/sale/over-the-counter-medicines>.
22. Danish Medicines Agency. Redegørelse vedrørende den kardiovaskulære risiko ved brug af non-selektive NSAID præparater (Briefing Regarding Cardiovascular Risks of NSAID). 2008 Danish Health and Medicines Agency. [Internet]. [acceso: 10/02/25]. Disponible en: <https://www.ft.dk/samling/20081/almdele/suu/bilag/265/645749.pdf>
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos AEMPS–CIMA [Internet]. Madrid: AEMPS © [acceso: 28/11/2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
24. ANSM L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Base de données publique des médicaments [Internet]. ANSM [acceso: 06/12/2024]. Disponible en: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
25. Leelavanich D, Adjimatera N, Broese Van Groenou L, Anantachoti P. Prescription and Non-Prescription Drug Classification Systems Across Countries: Lessons Learned for Thailand. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020 Nov 26;13:2753-2768. doi: 10.2147/RMHP.S281629. PMID: 33273873; PMCID: PMC7705273.
26. Prescrire Editorial Staff. Towards better patient care: drugs to avoid in 2024 [Internet]. *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-1 - 50-11. Disponible en: <https://english.prescrire.org/en/1256/3059/60686/0/PositionDetails.aspx>

El **Boletín CIME-FCQ-UNC** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

ISSN 3008-7007

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.