



**INFORME DE SEGURIDAD PARA PACIENTES Y CUIDADORES/PROFESIONALES DE LA
SALUD**

Bogotá D.C. mayo 2023

PARA: PACIENTES Y CUIDADORES - PROFESIONALES DE LA SALUD

DE: DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS INVIMA

ASUNTO: Análisis de eventos adversos asociados al uso de diclofenaco y recomendaciones para el uso adecuado de medicamentos administrados por vía intramuscular.

RESPONSABLE: GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA.

1. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN:

Durante el mes de abril de 2023 este Instituto evidenció la circulación de información en redes sociales, que sugería la muerte de pacientes a quienes se les había administrado diclofenaco intramuscular; dada la gravedad de la información, el INVIMA realizó la respectiva investigación encontrando que en la plataforma VigiFlow® (base de datos nacional en farmacovigilancia), durante lo corrido del año 2023, se han realizado siete (7) reportes de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), que involucran el uso de diclofenaco intramuscular como producto sospechoso de causar fascitis necrotizante, Síndrome de Nicolau y complicaciones asociadas al sitio y técnica de punción, presuntamente originadas por la administración de este medicamento.

Dichos casos fueron revisados por el Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. Para ello, se procedió con la verificación de la calidad de los casos reportados, siendo necesaria la intervención de los Programas de Farmacovigilancia de los territorios donde estos ocurrieron. Así, se consolidó la mayor cantidad de información posible para cada caso, en donde se pudo determinar lo siguiente:

- Solo en dos (2) de los casos reportados, la administración del medicamento se realizó en una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS), los demás medicamentos fueron autoadministrados por los pacientes o administrados en establecimientos farmacéuticos minoristas (droguerías).
- Las indicaciones para el uso del medicamento sospechoso, en todos los casos, se relacionaron con su poder analgésico. Solamente en los casos ocurridos dentro de la IPS se cuenta con prescripción médica que valide el uso del producto sospechoso.
- Para los demás reportes se desconoce la información relevante para la investigación como lo es la dosis administrada, datos del producto (marca, titular, registro sanitario, número de lote) y técnica de administración. Lo anterior, dado a que corresponden a situaciones de autoprescripción o automedicación.



- En los casos de autoprescripción se desconoce la técnica de administración utilizada, así como el apego a los estándares establecidos para la administración de este tipo de medicamentos, lo cual involucra, entre otros aspectos, el conocimiento y uso de la técnica aséptica para punción intramuscular, la determinación adecuada del sitio de punción, la administración de un volumen inferior a los 5 mL por sitio de punción, la no realización de mezclas de sustancias a administrar y el control de la velocidad de administración.
- Como desenlace se evidencia el reporte de tres (3) fallecimientos. Los demás pacientes afectados relatan procesos de recuperación en curso.
- En algunos pacientes, la administración de diclofenaco dice estar acompañada de dexametasona intramuscular, de la que también se desconocen, en su mayoría, datos relevantes para la investigación.
- La temporalidad entre la ocurrencia del Problema Relacionado con el Medicamento (PRM) y la administración de este, en promedio fue de entre 1 y 10 días.
- Algunos de los pacientes involucrados en los casos reportados evidencian la presencia de comorbilidades predisponentes a la ocurrencia de los PRM, como diabetes y obesidad mórbida.

El análisis de caso incluyó, por parte del Invima, el procedimiento de toma de muestra de cinco (5) lotes del medicamento diclofenaco 75mg/3mL intramuscular, en la forma farmacéutica solución inyectable y cuatro (4) lotes de dexametasona fosfato 8mg/2ml también en solución inyectable, provenientes de los establecimientos fabricantes y del centro médico donde se reportaron los casos en la ciudad de Barranquilla. En total fueron analizados **660 unidades del medicamento dexametasona** y **650 unidades del medicamento diclofenaco**; con el fin de evaluar sus características físico – químicas y microbiológicas y verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad.

Los resultados de las pruebas de calidad fisicoquímicas y microbiológicas realizadas sobre los lotes de los medicamentos diclofenaco y dexametasona, por parte de la Oficina de Laboratorios Físicoquímico y de Microbiología de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías del Invima, permiten concluir que **las especificaciones de calidad se mantienen dentro del intervalo de cumplimiento establecido por el fabricante determinando el concepto como conforme.**

Es importante tener en cuenta que la administración de este medicamento incurrió, en la mayoría de los casos reportados, en prácticas de autoprescripción, las cuales se constituyen por sí mismas en una acción riesgosa para los pacientes. Cabe recordar que el Artículo 5 del Decreto 2330 del 2006 "Por el cual se modifica el Decreto 2200 de 2005 y se dictan otras disposiciones." Compilado en el Decreto 780 de 2016, establece que la prescripción médica será requisito indispensable para la administración de cualquier medicamento por vía intramuscular.

1.2 REFERENCIACIÓN:

La fascitis necrotizante es una lesión grave poco común de los tejidos blandos. Es una infección que involucra la grasa subcutánea y la fascia, causada por bacterias de tipo aerobio, anaerobio o su mezcla. Los patógenos más comúnmente encontrados son *estreptococos hemolíticos del grupo A*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas sp.* Dentro de los factores predisponentes para esta patología se han determinado los siguientes: diabetes mellitus, desnutrición, obesidad, úlceras arteriales o venosas, traumas, intervenciones quirúrgicas y uso inadecuado de medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). El tratamiento de la fascitis necrotizante incluye procesos de desbridamiento del tejido con el fin de retomar su normalidad vascular, acompañado con el uso de antibióticos, administración de líquidos por vía intravenosa, entre otras medidas.



Revisada la literatura científica, se evidencia el reporte de casos raros de esta reacción adversa asociados al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el diclofenaco intramuscular, que puede desencadenar resultados fatales si no se diagnostica a tiempo. La patogénesis de esta enfermedad aun no es clara; sin embargo, se han determinado factores relevantes en el análisis de los casos reportados, que incluyen el uso de una inadecuada técnica aséptica para la aplicación de medicamentos por vía intramuscular favoreciendo el ingreso de microorganismos infecciosos a la fascia y tejido muscular, entre otras múltiples causas.

Otro de los posibles mecanismos que se ha estudiado para entender la aparición de esta rara reacción adversa, se encuentra ligado al mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). *In vitro*, se ha podido observar que las funciones mediadas por granulocitos, quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida se ven afectadas por este tipo de medicamentos. Los AINEs pueden contribuir a la depresión de la función celular. Estos medicamentos, pueden causar la aparición repentina de shock, insuficiencia orgánica o infección agresiva al inhibir la función de los neutrófilos, aumentando la producción de citoquinas y atenuando las manifestaciones cardinales del proceso inflamatorio. Es importante mencionar, que estos efectos son sistémicos e independientes de la vía de administración del medicamento.

Por otra parte, el síndrome de Nicolau, también llamado embolia cutánea medicamentosa (ECM), se considera una reacción adversa posterior a la administración de un medicamento por vía intramuscular, su ocurrencia se ha relacionado con el uso de medicamentos como los AINEs, corticoides y penicilina. Este síndrome se presenta con dolor agudo en el sitio de inyección del medicamento y cambio de coloración de la piel alrededor. En minutos u horas, el sitio de punción desarrolla una mácula eritematosa que evoluciona a un parche violáceo lividoide, con procesos hemorrágicos y ulcerativos. La patogénesis del síndrome de Nicolau envuelve un espasmo vascular agudo por la penetración inadvertida del medicamento dentro del vaso sanguíneo, lo que puede generar un embolismo arterial que desemboca en necrosis del tejido circundante.

El panorama mundial, en cuanto al reporte de fascitis necrotizante asociada a diclofenaco expuesto en la plataforma VigilLyze® (base de datos mundial en farmacovigilancia), permite observar que en efecto son muy pocos los casos reportados, siendo Italia el país con mayor número (15 casos) desde 1997. De la misma forma ocurre con el reporte de casos de síndrome de Nicolau, donde Turquía e India tienen el mayor número (41 y 40 casos) desde el año 2008.

Al respecto, es importante indicar que, a pesar de los estudios realizados para determinar las causas de la aparición de fascitis necrotizante y el impacto del uso de AINEs, los datos se han considerado insuficientes para concluir que en efecto existe *relación causal definitiva* entre el uso de estos medicamentos y la aparición de la enfermedad.

En el ámbito local, durante el año 2017, el Invima tuvo conocimiento de 12 reportes de eventos adversos asociados al uso de diclofenaco que involucraron también un número determinado de lotes de producto, administrado por vía intramuscular, relacionados aparentemente con diagnósticos de fascitis necrotizante o síndrome de Nicolau. En el análisis de estos casos, en su momento, fue posible concluir que se evidenciaron prácticas inadecuadas de administración de medicamentos por vía intramuscular, que los parámetros de calidad de los lotes evaluados en dicha oportunidad se encontraron dentro de especificaciones y que ninguno de los lotes involucrados de diclofenaco estuvo asociado a más de uno de los casos reportados. Por último, se encontraron factores predisponentes de complicaciones como diabetes mellitus, uso de glucocorticoides y alcoholismo.



2. PRINCIPIOS ACTIVOS APROBADOS EN COLOMBIA:

El **diclofenaco** es un antiinflamatorio no esterooidal (AINEs), que tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de dolores agudos y crónicos. El diclofenaco ejerce su acción mediante la supresión de la síntesis de prostaglandinas, a causa de la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). Actualmente, se pueden encontrar formulaciones con este principio activo en formas farmacéuticas para administración oral, intramuscular, intravenosa, rectal, transdérmica y tópica, lo que involucra tabletas, cápsulas, soluciones para inyección, supositorios, parches transdérmicos, lociones, geles y ungüentos.

Dentro de sus aplicaciones terapéuticas se encuentra el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante. Puede ser útil también en lesiones musculoesqueléticas agudas, hombro con dolor agudo (tendinitis bicipital y bursitis subdeltoidea), dolor posoperatorio y dismenorrea, entre otras afecciones.

El diclofenaco se absorbe de manera rápida y completa, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas en término de dos a tres horas. La administración simultánea con los alimentos toma lento el ritmo de absorción oral, pero no la magnitud de esta. Se advierte un notable efecto de primer paso, de tal manera que a nivel sistémico se detecta solo el 50% del fármaco. El producto se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%) y su vida media en el plasma es de una a dos horas. Se acumula en líquido sinovial después de su ingestión, lo cual explica la duración de su efecto terapéutico que es mucho más larga que su vida media plasmática. El diclofenaco se metaboliza en el hígado por acción de la isoenzima de la subfamilia CYP2C del citocromo P450 para 4-hidroxiciclofenaco que es el metabolito principal y otras formas hidroxiladas; después de la glucoronidación y sulfatación, los metabolitos se excretan en orina (65%) y en bilis (25%).

En cuanto a la administración intramuscular, la misma se recomienda se realice en una única dosis diaria de máximo 75mg/3mL, en inyección intraglútea profunda en el cuadrante superior externo. Su absorción es inmediata en los vasos sanguíneos circundantes, entrando a circulación sistémica y siguiendo los mismos parámetros de distribución, metabolismo y excreción que con la administración oral.

La **dexametasona**, por su parte, es un corticoide fluorado, de larga duración de acción, de elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide. Los glucocorticoides causan profundos y variados efectos metabólicos. También modifican la respuesta inmune a diversos estímulos. Este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica. Por tanto, reducen la vasodilatación y el exudado líquido típico de los procesos inflamatorios, la actividad leucocitaria, la agregación y desgranulación de los neutrófilos, la liberación de enzimas hidrolíticas por los lisosomas, entre otras. Estas acciones se explican, en parte, por la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A₂, enzima encargada de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos.

La dexametasona se encuentra disponible en formas farmacéuticas variadas para administración intramuscular, intravenosa, tópica y oral. Su farmacocinética y farmacodinámica es variable, dependiendo del objetivo terapéutico y de las condiciones idiosincráticas del paciente.



3. ANÁLISIS Y CORRELACIÓN CAUSAL

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, y según se confirma en la literatura científica, aunque no es posible establecer un nexo causal definitivo entre la aparición de los eventos adversos reportados y el uso del medicamento sospechoso, es factible establecer un vínculo causal **POSIBLE**, en los términos de causalidad dados por la Organización Mundial de la Salud y el Uppsala Monitoring Centre (OMS-UMC), para **las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con los casos donde se tuvo control de la administración del fármaco, es decir, en aquellos casos donde el medicamento se administró o dispensó en una IPS**. Para estos eventos, es posible establecer que se presentó la RAM con dicho nexo causal, por cuanto:

1. La aparición de los síntomas de fascitis necrotizante, embolia cutánea medicamentosa, hematomas, dolor excesivo y constante en el sitio de punción, y demás descritos en los PRM reportados, guardan relación temporal razonable con la administración del medicamento sospechoso.
2. Los anteriores síntomas pueden explicarse por comorbilidades presentes en los pacientes afectados, así como en la ocurrencia de **errores de medicación asociados a la administración**, entre los que se vincula el uso de otras sustancias medicamentosas en terapia concomitante.
3. La información sobre la retirada del fármaco no es diciente, en tanto, para la mayoría de los casos la aparición del PRM se da con la aplicación de una única dosis.

En contraparte, para los PRM reportados en donde no se tuvo control de la administración en una IPS, sino que fue mediada por prácticas de autoprescripción, **la asignación de una Reacción Adversa Medicamentosa, en términos estrictos de su definición, es difícil de considerar**, por cuanto su aparición no fue espontánea sino secundaria a prácticas de uso inadecuado, convirtiéndose en situaciones de carácter prevenible, lo que refuerza el escenario de **error de medicación CON daño asociado a la administración**, en donde el daño se configura como el efecto adverso secundario derivado de la administración insegura del medicamento sospechoso.

4. CONCLUSIONES:

- Para los PRM reportados en VigiFlow® durante el año 2023, relacionados con la administración de diclofenaco solución inyectable intramuscular, es posible vincular el síndrome de Nicolau y la fascitis necrotizante como Reacciones Adversas sucedidas con el medicamento sospechoso, por cuanto, estas han sido reportadas a nivel mundial como eventos de seguridad de rara ocurrencia asociados al uso intramuscular de analgésicos no esteroideos (AINEs) como el diclofenaco, y de corticoides, como la dexametasona. Sin embargo, la literatura científica y los datos disponibles **no han permitido establecer un nexo causal definitivo** entre el uso de este medicamento y la aparición de las RAM reportadas en los PRM involucrados.
- Los PRM reportados incluyeron, en su mayoría, **prácticas de uso inadecuadas e inseguras como la autoprescripción y autoadministración de los medicamentos sospechosos**, lo que desencadenó situaciones preponderantemente riesgosas, con alta probabilidad de generar los desenlaces iatrogénicos evidenciados, explicados, lamentablemente, por la mala utilización de estos productos por parte de la población, los establecimientos farmacéuticos minoristas y los aspectos socioculturales propios de nuestro país.



- Los resultados de las pruebas de calidad fisicoquímicas y microbiológicas realizadas sobre lotes de los medicamentos diclofenaco y dexametasona, por parte del Laboratorio Fisicoquímico y de Microbiología de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías del Invima, permiten concluir que **las especificaciones de calidad se mantienen dentro del intervalo de cumplimiento establecido por el fabricante**. Por lo tanto, se puede afirmar que los eventos reportados no están asociados con la calidad de los medicamentos sospechosos.
- Si bien los medicamentos sospechosos no pueden ser vinculados con responsabilidad directa a la ocurrencia de los PRM, es necesario adelantar estrategias de uso seguro con los mismos, teniendo en cuenta los antecedentes descritos, entre las que **se propone el llamado a revisión de oficio para los titulares de registros sanitarios de diclofenaco solución inyectable y dexametasona solución inyectable**, en cualquiera de sus concentraciones, con el fin de adecuar un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) apropiado para estos productos, entre el que se considere la implementación de acciones seguras, como la inclusión obligatoria de prospecto o inserto, la modificación de los artes de empaques y envases con la inclusión de leyendas que alerten al consumidor sobre el riesgo de utilizar inadecuadamente estos productos, la exigencia de la mediación de la prescripción médica, y la posible prohibición de dispensación de estos productos en establecimientos farmacéuticos minoristas, con el fin de favorecer la administración de estos productos exclusivamente en IPS.

5. RECOMENDACIONES:

Información para profesionales de la salud:

- Recomiende a su paciente consultar al servicio médico en caso de presentar, posterior a la aplicación de un medicamento por vía intramuscular, síntomas como fiebre, malestar general, dolor intenso y persistente o cambios notorios en el aspecto del sitio de la inyección.
- Recuerde que, por su mecanismo de acción, la administración de medicamentos como AINEs y corticoides de acción sistémica por vía intramuscular, puede favorecer la aparición del síndrome de Nicolau y sus complicaciones.
- Evalúe la relación beneficio/riesgo antes de prescribir un medicamento intramuscular.
- En caso de que lo considere necesario, aplique la escala LRINEC (*Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*). Esta es una escala que permite estratificar el riesgo de una persona con signos de celulitis para desarrollar fascitis necrotizante, basada en una serie de parámetros de laboratorio.
- Al momento de dispensar un medicamento intramuscular, solicite y verifique la prescripción médica. De acuerdo con el Decreto 2330 de 2006, la prescripción médica es requisito indispensable para la administración de cualquier medicamento por vía intramuscular.
- Antes de administrar un medicamento, verifique la etiqueta, inserto o prospecto del producto, conozca sus posibles efectos secundarios o Reacciones Adversas, revise el registro sanitario.



fabricante, lote y fecha de vencimiento. También asegúrese de que se trate del paciente correcto, dosis correcta, medicamento correcto, vía de administración correcta y horario de administración correcto, y explique al paciente el procedimiento a realizar.

- Evite mezclar medicamentos en un mismo vehículo de administración sin consultar previamente sus posibles incompatibilidades con otras sustancias. Tenga en cuenta los volúmenes máximos de administración de sustancias por vía intramuscular, en un mismo sitio de punción.
- Durante la administración intramuscular de un medicamento **siempre siga la técnica aséptica**. Para esto, mantenga el área del procedimiento en perfectas condiciones de aseo, orden y limpieza, realice lavado clínico de manos (con agua y jabón o con un preparado a base de alcohol), sin olvidar las muñecas y los espacios entre los dedos, durante al menos 60 segundos. Garantice el secado de manos con toalla de único uso. Use guantes y material de punción estéril de un solo uso por paciente. Limpie y desinfecte el área de punción antes y después de la administración del medicamento. Finalmente, deseche inmediatamente los dispositivos médicos utilizados en un guardián o recipiente apropiado para evitar la contaminación por sustancias biológicas.
- En caso de administrar diclofenaco vía intramuscular, realícelo en el cuadrante superior externo del glúteo, lentamente para que el procedimiento sea menos doloroso, dando tiempo a que el fármaco se distribuya por el músculo. Cambie las zonas de punción en aquellos pacientes que requieran más de una aplicación. Recuerde que se recomienda una única dosis diaria de 75mg, y que solo en caso de ser necesario, se puede realizar una segunda aplicación, en un sitio de punción alternativo. En caso de persistir la sintomatología a tratar, luego de 48 horas de la administración del diclofenaco, es necesario recibir atención médica prioritaria.
- En caso de Problemas Relacionados con Medicamentos, reporte al Programa Nacional de Farmacovigilancia, en el canal de reporte que le corresponda (VigiFlow® para IPS con servicio farmacéutico habilitado y eReporting Paciente para el resto de actores en farmacovigilancia).

Información para pacientes y cuidadores:

- Antes de solicitar la aplicación de cualquier medicamento por vía intramuscular, consulte siempre con profesionales de la salud o servicios médicos autorizados. Recuerde que automedicarse puede poner en riesgo su salud y bienestar.
- Presente siempre la prescripción médica antes de adquirir un medicamento de administración intramuscular. Tenga en cuenta que **la prescripción debe declarar con suficiencia y claridad** el nombre del paciente, marca y principio activo del medicamento, dosis y vía de administración.
- Revise el medicamento antes de que se lo administren, verificando lote, fabricante y fecha de vencimiento.
- En caso de presentar dolor excesivo en la zona de punción, malestar general, u otros síntomas que usted vincule con la administración de un medicamento intramuscular, consulte al servicio de urgencias a la brevedad posible. De igual forma, **si cree que está vivenciando o ha sufrido un Problema Relacionado con Medicamentos, recuerde que puede reportarlo a través de**



la Plataforma eReporting Paciente en el siguiente enlace: <https://primaryreporting.who-umc.org/CO>

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Verfaillie G, Knape S y Corne L. CASE REPORT: A case of fatal necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. European Journal of Emergency Medicine. 2002 (9), pág. 270 – 273.
2. Okan G, Yaylaci S, Ince U, Zorer S. Necrotizing fasciitis following intramuscular diclofenac injection. Acibadem Bakirkoy Hospital, Department of Dermatology.
3. Pillans PI, O'Connor N. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. Ann Pharmacother. 1995. 29(3). Pág. 264-6.
4. Panariello L, Ayala F. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac injection: A case report. Dermatologic Therapy. 2008. (21). pág. S10–S12.
5. Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Case report: Nicolau Syndrome: Three cases and review. The International Society of Dermatology. 2006. (45). pág 1326–1328.
6. GOODMAN y GILMAN, (2018). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Diclofenaco. pág 686 - 691.
7. Gan T. Diclofenac: An update on its mechanism of action and safety profile. Curr Med Res Opin. 2010. 26(7). pág 1715-31.
8. Dorta, L, Moreno, M, Martes, M, & Lugo, D. (2016). Síndrome de Nicolau: a propósito de un caso. *Revista argentina de dermatología*, 97(2), 57-63. Recuperado en 14 de mayo de 2023, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2016000200009&lng=es&tlng=es.
9. Pérez-Sánchez I, Martínez-Gil L, Piqueras-Vidal PM, Pont-Gutiérrez C, Cebrián-Gómez R, Montoza-Nuñez JM. [Translated article] Necrotising fasciitis: Management experience over the last two decades in our hospital. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2022 Nov-Dec;66(6):T11-T19. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recot.2021.12.009. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35853609.

Cordialmente,

LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ

Director Técnico

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - INVIMA

WILLIAM SAZA LONDOÑO

Coordinador Grupo de Farmacovigilancia.

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Invima

Proyectó: G. Peñuela. PE-QF
Revisó: S. Cáceres. CO-QF