

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN**

De: **MAGISTRA LISBETH TRISTAN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

CASOS DE FASCITIS NECROTIZANTES Y/O SÍNDROME DE NICOLAU PROBABLEMENTE ASOCIADOS A DICLOFENACO

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIAS Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El **Instituto Nacional de Vigilancia y Alimentos (INVIMA)** ha realizado dos comunicados referentes a 5 casos recibidos de fascitis necrotizantes y/o Síndrome de Nicolau en pacientes que recibieron diclofenaco intramuscular entre el periodo del 14 de septiembre y el 1 de noviembre del 2017.

Entre los casos reportados no hay lotes ni lugares de administración en común, por lo que no es posible concluir hasta el momento que los eventos adversos estén asociados al uso del principio activo diclofenaco o de ciertos lotes de un (os) producto (s) específicos. Adicionalmente los pacientes incluidos en los casos reportados recibieron otros medicamentos intramusculares.

Invima continúa investigando los casos reportados y seguirá realizando las acciones de Inspección Vigilancia y Control de manera conjunta con las direcciones territoriales de salud y los titulares de registro sanitario. Los detalles de estos 5 casos se relacionan a continuación:

Ciudad	Fabricante Reportado	Lote Reportado
Armenia	Laboratorios Armofar Limitada	17E16
Montenegro	Bio Esteril S.A.S.	17029, 17055
Pereira	Proclin	5D70289
Cartagena	Proclin	5D70290
Pasto	Laboratorio Genfar	6GC3980C

Datos del Síndrome Nicolau y la Fascitis Necrotizante

El Síndrome de Nicolau, también denominado embolia cutis medicamentosa o "dermatitis livedoide", es considerado una infrecuente entidad que se presenta en algunos casos, como una reacción adversa o complicación a la administración de una inyección intramuscular. Este síndrome se caracteriza por la presencia de un dolor agudo, seguido de la aparición de una placa blanquecina días después que evoluciona a eritematosa, violácea y que genera diferentes grados de lesión tisular, que puede conducir a la necrosis localizada en el sitio de la inyección, la que se resuelve con una cicatriz atrófica

En relación a la patogenia del Síndrome de Nicolau, el mecanismo exacto por el que se produce, no se conoce completamente. Sin embargo, diferentes hipótesis han sido formuladas, las que implican un origen vascular basado en tres posibles mecanismos.

- El primero sería que la inyección intramuscular provocase una lesión intra-arterial, peri arterial o peri nerineural con dolor local intenso y posterior formación de un vasoespasmo secundario, por estimulación nerviosa simpática con la subsiguiente isquemia, que causaría una necrosis cutánea y/o muscular.

- El segundo consiste en la inyección intra-arterial accidental de soluciones, para uso intramuscular que ocasionaría una oclusión por embolia de los pequeños vasos, desencadenando la necrosis.
- El tercer mecanismo se produciría por una intensa inflamación, causada por la inyección vascular o perivascular que originaría una necrosis de la íntima, con destrucción de la pared arterial y la consiguiente necrosis.

De igual forma se considera que también desempeña un papel determinante la técnica de inyección y se piensa que quizá tenga relación con el fármaco administrado, ya sea, por su peso molecular o por el pH del excipiente utilizado.

El diagnóstico es netamente clínico, junto al antecedente de haber recibido una inyección intramuscular, lo que genera el cuadro patognomónico del síndrome que cursa con la aparición de una decoloración eritematosa de la piel, en el sitio de inyección seguido de una lesión tisular generando una ulceración, que progresa a zonas de necrosis localizada.

Entre los medicamentos asociados con el Síndrome de Nicolau reportados en la literatura están: diclofenaco, piroxicam, ketoprofeno, ibuprofeno tetraciclinas, gentamicina estreptomina, dexametasona, fenobarbital, lidocaína, entre otras.

La **Fascitis Necrosante** por su parte es una infección de la piel rara pero grave. Sus probabilidades de contraerla son sumamente bajas si usted tiene el sistema inmunitario fuerte, mantiene buenas prácticas de higiene y le da el cuidado adecuado a las heridas.⁵

Situación en Panamá:

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) cuenta con varias notificaciones de sospecha de reacción adversa relacionadas al principio activo **Diclofenaco**, tales como: dolor en el sitio de aplicación, prurito, enrojecimiento, disnea, palidez e hipotensión; sin embargo ninguno de ellos relacionados a Síndrome de Nicolau o Fascitis Necrotizante mencionada en esta nota de seguridad.

Mantendremos un seguimiento al anuncio de seguridad realizado por la Instituto Nacional de Vigilancia y Alimentos (INVIMA), y cuando exista mayor información disponible se comunicará.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de Diclofenaco, la cuales se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el link de "Notas de Seguridad de Medicamentos" <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>

Entre estas notas de seguridad están las siguientes:

- Nota 0627/CNFV/DFV/DNFD del 18 de junio del 2013, titulada "Diclofenaco y riesgo cardiovasculares: Restricciones de uso".
- Nota 022/CNFV/DFV/DNFD del 18 de febrero de 2015, titulada "Diclofenaco y eventos trombóticos arteriales".
- Nota 067/CNFV/DFV/DNFD del 26 julio del 2017, titulada "Riesgo de Estenosis u obstrucción gastrointestinal con diclofenaco sódico".

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

Fuentes Bibliográficas:

1. Instituto Nacional de Vigilancia y Alimentos (INVIMA), Colombia [en línea] < <https://www.invima.gov.co/invima-aclara-informaci%C3%B3n-sobre-el-medicamento-diclofenaco.html>
2. Instituto Nacional de Vigilancia y Alimentos (INVIMA), Colombia [en línea] < https://www.invima.gov.co/images/pdf/informate/02-11-17Diclofenaco_comunicado2.pdf
3. DORTA, L; MORENO, M; MARTES, M y LUGO, D. Síndrome de Nicolau: a propósito de un caso. *Rev. argent. dermatol.* [online]. 2016, vol.97, n.2 [citado 2017-11-09], pp. 57-63. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2016000200009&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1851-300X.
4. PubMed Central Canada [en línea] < <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC3326772/>
5. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Estados Unidos[en línea] < <https://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/fascitisnecrosante/index.html>
6. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacias Y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 09/11/17.]

SL -----última línea-----

“SISTEMA HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/ 9162 y Facsimile: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa