

Necrosis cutánea por warfarina en paciente con síndrome antifosfolípido

LILIANA DA FREITAS¹, MARLENE RUBIO¹, ASTRID COLÓN¹, MARY CARMEN FERREIRO², ÁNGELA RUIZ², ELIZABETH BALL².

Resumen

La necrosis cutánea por warfarina es una complicación grave por el uso de este anticoagulante que, usualmente, se presenta entre el tercer y quinto día de iniciado el tratamiento. La necrosis se produce en áreas con gran cantidad de tejido adiposo, como las mamas, glúteos, abdomen y caderas. Recientemente, se han registrado casos de aparición tardía asociada con infecciones, vacunas, medicamentos y/o falla en su administración. Una rápida evolución de placas eritematosas a necróticas incrementa la morbilidad de estos pacientes, con algunos casos, reportados como fatales en la literatura. Se presenta un caso de necrosis cutánea de aparición tardía en paciente con síndrome antifosfolípido en tratamiento irregular con warfarina.

Palabras clave: necrosis cutánea tardía, warfarina, anticoagulantes, efectos adversos, síndrome antifosfolípido.

Skin necrosis by warfarin in patients with antiphospholipid syndrome.

Abstract

Skin necrosis by warfarin is a severe complication of treatment with this anticoagulant, usually occurring between the third and fifth days of starting treatment. Necrosis occurs in areas rich in subcutaneous fat, such as breasts, buttocks, abdomen and hips. Recently, there have been cases of late onset skin necrosis associated with infections, vaccines, drugs and/or failure of its administration. A rapid development from erythematous to necrotic lesions, increases morbidity of these patients, with some fatal cases reported in the literature. We present a case of late-onset skin necrosis in a patient with antiphospholipid syndrome being irregularly treated with warfarin.

Keywords: late skin necrosis; warfarin; anticoagulants; adverse effects; antiphospholipid syndrome.

Introducción

La necrosis cutánea por warfarina es una condición rara que ocurre en 1 de cada 10.000 pacientes que reciben este producto o sus derivados como terapia anticoagulante. Predomina en el sexo femenino (4/1).

Desde la primera descripción en 1943, tres años después de la introducción de la warfarina como tratamiento anticoagulante, se han reportado en la literatura aproximadamente 500 casos.

El inicio de terapia con warfarina a altas dosis, la ausencia de heparinización inicial en combinación con warfarina o irregularidades en el cumplimiento del tratamiento sugieren el diagnóstico a un paciente con lesiones necróticas^{1, 2}. Un diagnóstico precoz y la omisión del tratamiento con warfarina son cruciales para mejorar la cascada procoagulante cutánea^{3,4}.

Se reporta el caso de una paciente con síndrome antifosfolípido que desarrolló necrosis cutánea por warfarina luego de ocho años de iniciado el tratamiento anticoagulante.

1. Médicos residentes, posgrado de Dermatología y Sifilografía, Hospital Universitario de Caracas, UCV. Caracas, Venezuela.
2. Especialistas en Dermatología y Sifilografía, adjuntos del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Caracas, UCV. Caracas, Venezuela.

Autor para correspondencia:
Liliana Da Freitas
correo:
dafreitesliliana@gmail.com.

Caso Clínico

Se trata de una paciente de 38 años de edad, con diagnóstico de síndrome antifosfolípido desde 2006, quien refiere desde marzo de 2014 sensación urente en muslo derecho con aparición de placa necrótica.

Fue evaluada por un médico internista que omite tratamiento con warfarina e inicia heparina de bajo peso molecular y debridamiento, con mejoría de la lesión. Dos meses después presenta una placa necrótica en la región lumbar izquierda, por lo que solicita interconsulta a nuestro servicio.

Al examen físico se evidenció úlcera irregular, triangular, bordes en declive, fondo con tejido de granulación, de 4 x 5 cm en cara lateral de muslo derecho, y placa eritematoviolácea de centro necrótico de 6 x 8 cm en región lumbar izquierda (Figura 1 a y b). Se plantea diagnóstico de vasculopatía oclusiva: necrosis cutánea por warfarina.

Los exámenes de laboratorio indicaron: prolongación del tiempo de protrombina (21 segundos), *International Normalized Ratio* (INR) 4.2, trombocitopenia (90.000/uL), elevación de reactantes de fase aguda [velocidad de sedimentación globular (VSG) 60mm en la primera hora, proteína C reactiva (PCR) 3.4g/dL]



Figura 1: a) Úlcera irregularmente triangular en cara lateral del muslo derecho.
b) Placa necrótica en la región lumbar izquierda

y disminución en concentración y porcentaje de proteína S. Serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB) negativos. Se realiza PPD en 0mm con efecto Booster negativo. No se pudo realizar determinación de proteína C.

El estudio histopatológico de una biopsia de piel, tomada de la placa eritematoviolácea de la región lumbar izquierda teñida con hematoxilina y eosina, muestra extensa necrosis epidérmica, con infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo rico en linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, obstrucción de vasos de pequeño y mediano calibre por trombos de fibrina y eritrocitos, compatible con necrosis cutánea por warfarina (Figura 2 a y b).

Se indica añadir esteroides por vía oral (prednisona 0,5mg/Kg/día) con descenso escalonado al mejorar el eritema hasta su omisión. Se reinicia tratamiento con warfarina y heparina de bajo peso molecular hasta mantener rango terapéutico del INR y continuar anticoagulación con warfarina indefinidamente, con controles cada 15 días por el servicio de medicina interna para ajuste de anticoagulación. Al mes de tratamiento se evidenció una mejoría de la lesión con normalización de parámetros de laboratorio, sin recidiva a los cuatro meses.

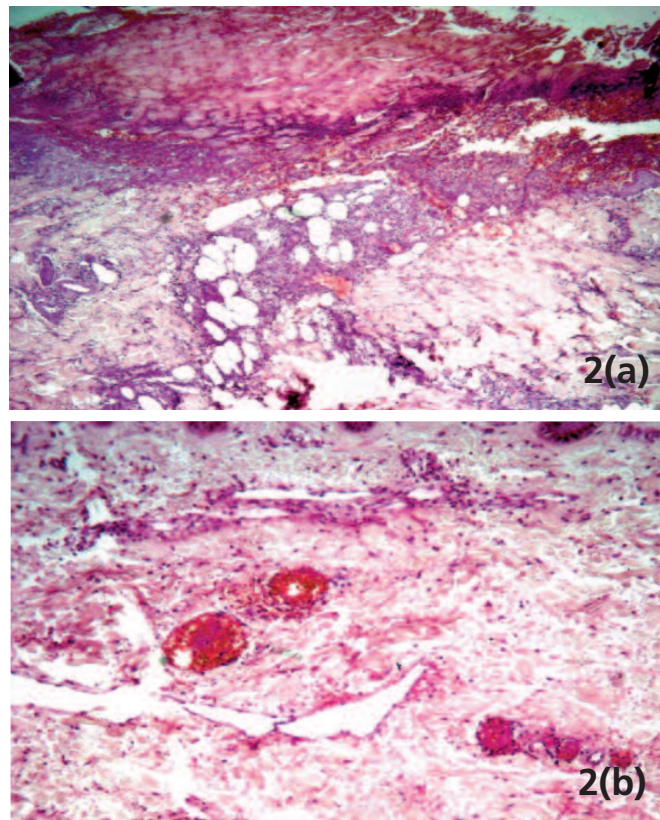


Figura 2: Biopsias de piel- tinción con hematoxilina y eosina.
a) 4x: Extensa necrosis epidérmica con infiltrado inflamatorio mixto
b) 10x: Obstrucción de vasos de pequeño y mediano calibre por trombos de fibrina y eritrocitos

Discusión

La necrosis cutánea por warfarina es una consecuencia grave producida entre los 3 y 5 días de inicio de esta terapia. Es prevenible con ajuste creciente de dosis y uso concomitante de heparina sódica hasta alcanzar rango terapéutico del INR. De forma reciente se han registrado casos de aparición tardía (hasta 15 años después de iniciada la terapia con warfarina) asociada con infecciones por virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), *Mycoplasma spp*, tuberculosis, citomegalovirus (CMV), toxina tetánica, uso de medicamentos salicilados (>4g/día) y como este caso, con irregularidades en la toma del medicamento^{1,5,6,7}.

La warfarina es un anticoagulante oral, antagonista de la vitamina K. Su efecto está mediado por la inhibición de los factores dependientes de vitamina K: los factores de coagulación II, VII, IX y X, que dan como resultado la trombolisis, y de las proteínas C y S que tienen propiedades anticoagulantes. Es por estos efectos competitivos antagónicos que los cumarínicos crean una paradoja bioquímica, pues producen un efecto anticoagulante y potencialmente trombogénico⁷.

La necrosis cutánea por esta droga ocurre en los microambientes vasculares de áreas adiposas de personas genéticamente susceptibles, en las que se consumen más rápido los factores anticoagulantes dependientes de vitamina K (proteína C y S) que los factores procoagulantes (factores II, VII, IX y X), por lo que se favorece la oclusión vascular^{1,5}.

Los pacientes manifiestan sensación de parestesia y dolor opresivo o quemante, luego aparece una erupción eritematoviolácea, que en horas progresa a placa indurada, con rápido desarrollo de petequias y equimosis. Seguido de necrosis cutánea, similar a la presentada por la paciente, por lo que se pudo realizar una aproximación diagnóstica desde el inicio, con instauración de terapéutica adecuada al caso².

En la literatura se describen en algunos casos formación de ampollas hemorrágicas de acuerdo con la magnitud del edema dérmico⁷. Estas lesiones se localizan habitualmente en las mamas, las caderas, los muslos, los glúteos, el abdomen (como en este caso), el pene y en menor frecuencia en el tórax, las extremidades y la cara⁵. En la mayoría de los casos son lesiones únicas, aunque hasta en un tercio de los casos se desarrollan lesiones múltiples, este caso entra esa estadística⁷.

Entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran: deficiencias familiares de proteína C, S, factor V de Leiden, antitrombina III, deficiencia adquirida de proteína S (por ejemplo la que ocurre en el síndrome antifosfolípido), deficiencia adquirida de proteína C, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos per se. Como factores predisponentes se describen: obesidad, infecciones virales y hepatopatías, no encontradas en esta paciente^{1,8}. En este caso solo se encontró deficiencia de proteína S en el contexto de una paciente con síndrome antifosfolípido.

El diagnóstico es principalmente clínico, y se basa en los

antecedentes, el uso irregular de warfarina y los síntomas presentados por el paciente. La necrosis cutánea por warfarina se diferencia de otras causas de trombosis con necrosis cutánea como fascitis necrotizante aguda, coagulación intravascular diseminada con púrpura fulminante, ectima, celulitis y gangrena de Fournier.

La historia clínica y la distribución cutánea pueden ayudar a distinguir entre estas condiciones de la necrosis cutánea por warfarina^{2,3}.

Los cambios histológicos en fases tempranas incluyen daño de la microvasculatura con depósitos de fibrina en las vénulas postcapilares y vasos de la dermis superficial, sin vasculitis.

Posteriormente, se asocia con hemorragia y necrosis difusa de la dermis y subcutis, coincide con los hallazgos histopatológicos del caso presentado^{2,5}. Los estudios de proteína C, S, antitrombina III y factor V de Leiden son importantes para identificar causas predisponentes^{3,5}, no se pudo realizar determinación de proteína C por causas ajenas a nuestra voluntad.

Los casos publicados por Kouris y col² y Muñoz y col⁷, describen necrosis cutánea por warfarina con aparición mediata al inicio de la terapia (como se describe tradicionalmente en la literatura anglosajona) por trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, pero también se describen casos de aparición tardía asociados a déficit de proteína C y/o S, hepatopatía⁹, tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida¹⁰, mononucleosis¹¹, entre otros.

Sin tratamiento, la necrosis cutánea por warfarina implica una importante morbilidad y se han descrito casos fatales en la literatura⁵. El tratamiento consiste en suspender la warfarina, corregir los factores desencadenantes, realizar debridamiento de la zona necrótica, emplear al reiniciar la warfarina, heparina sódica o de bajo peso molecular^{1,5}, vitamina K y plasma fresco congelado si hay disminución de proteína C y S y esteroides sistémicos a bajas dosis.

En este caso el médico tratante suspendió inicialmente la warfarina, y al ser evaluada la paciente por dermatología se decidió agregar uso de esteroides sistémicos a bajas dosis, educar a la paciente con respecto de la importancia de los controles de su medicación y el reinicio de warfarina con heparina de bajo peso molecular hasta alcanzar INR entre 2 y 3, con posterior suspensión de heparina y controles de INR cada 15 días para ajuste de medicación. En casos de compromiso vital, se debe considerar el uso de ciclofosfamida, prostaciclina y/o fibrinolíticos⁵, los que no fueron necesarios en esta paciente.

La prevención de esta complicación se logra al evitar la dosis de carga y con la coadministración de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular como terapia puente, al menos durante los primeros cinco días o hasta alcanzar un INR en rango terapéutico^{7,8}.

Conclusión

La necrosis cutánea por warfarina es una complicación prevenible en pacientes que inician terapia anticoagulante con cumarínicos, y su manejo e identificación oportuna por parte del dermatólogo disminuye la morbilidad de estos pacientes ●

Referencias

1. Kakagia D, Papanas N, Karadimas E et al. Warfarin-induced skin necrosis. *Ann Dermatol.* 2014; 26(1):96-98.
2. Kouris E, De Kok E, Torres Z y col. Necrosis cutánea inducida por el uso de warfarina. *Dermatología Venezolana.* 2005; 43(3):24-26.
3. Atanassova P. Antiphospholipid syndrome and vascular ischemic (occlusive) diseases: an overview. *Yonsei Med J.* 2007; 48(6):901-926
4. Wattiaux M, Herve R, Robert A et al. Coumarin-induced skin necrosis associated with acquired protein S deficiency and antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1096-1100.
5. Vijay S, Madhani A, Singh A. Late onset Warfarin induced skin necrosis in human immunodeficiency virus infected patient with pulmonary tuberculosis. *Indian J Sex Transm Dis.* 2013; 34(1):47-49.
6. Franson T, Rose H, Spivey M et al. Late-onset warfarin-caused necrosis occurring in a patient with infectious mononucleosis. *Arch Dermatol.* 1984; 120(7):927-931.
7. Muñoz E, Valencia O, Toro L y col. Necrosis cutánea por warfarina. *Acta Med Colomb.* 2012; 37(3):138-141.
8. Stewart A, Penman I, Cook M, Ludlam C. Warfarin-induced skin necrosis. *Postgrad Med J.* 1999; 75 (882):233-235
9. Xin C, Hu D, Li M. Late onset warfarin-induced skin necrosis, a case report. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 Nov 20. [Epub ahead of print]
10. Choudhary SV, Madhani A, Singh AL. Late onset warfarin induced skin necrosis in human immunodeficiency virus infected patient with pulmonary tuberculosis. *Indian J Sex Transm Dis.* 2013; 34(1):47-49
11. Franson TR, Rose HD, Spivey MR, Maroney J, Libnoch JA. Late-onset, warfarin-caused necrosis occurring in a patient with infectious mononucleosis. *Arch Dermatol.* 1984; 120(7):927-31

Pertenecer a la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica Quirúrgica y Estética es Importante.

Si eres dermatólogo y aun no estás inscrito a la Sociedad te invitamos a convertirse en miembro:

Beneficios de ser miembro

- Seguro de Mala Praxis Profesional sin costo alguno para el miembro
- Suscripción a la revista *Dermatológica Venezolana*.
- Precios especiales en Jornadas y Congresos.
- Posibilidad de aplicar a Becas, Pasantías extramuro, AAD, Congreso Mundial de Estética y otros.
- Derecho a voz y voto en las Reuniones de la Asamblea de la SVDMQE (Miembros Titulares).
- Pertenecer a las Comisiones de Trabajo.

Requisitos

Para Ingresar como miembro ACTIVO a la Sociedad

- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad nacional o extranjera.
- Llenar planilla respectiva (descargar en www.svderma.org)
- Carta de Solicitud por escrito para el ingreso.
- Carta de Presentación por tres Miembros Titulares.
- Copia de Título de Médico.
- Copia de Título de Dermatólogo
- Currículum
- Copia de Cédula de Identidad
- Soporte de los documentos referidos en el currículum. (Anexar Artículo 8)

Para Ascensos de Miembro Activo a Miembro Titular

- Carta solicitando ascenso e indicando la fecha de ingreso como Miembro Activo.
- Llenar planilla respectiva (www.svderma.org)
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)

Cumplir con una de las siguientes pautas

- Haber publicado dos trabajos sobre la especialidad como autor principal,
- Haber publicado tres trabajos como coautor,
- Haber presentado cuatro trabajos como autor principal en diferentes Reuniones Anuales,
- Haber cumplido 100 horas crédito – dermatológicas en 3 años consecutivos.
- Presentar un trabajo de ascenso – Anexar el trabajo científico que será presentado en una Reunión Mensual

Para ingresar como miembro Titular

Llenar planilla respectiva. (www.svderma.org)

- Solicitud por escrito para el ingreso como Miembro Titular, especificando que ingresa presentando un trabajo científico y el título del mismo.
- Presentación por tres Miembros Titulares
- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad Nacional o Extranjera.
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
- Copia del título de médico.
- Copia del título de Dermatólogo.
- Soporte de los documentos referidos en el currículum
- Anexar trabajo científico de ingreso que será presentado en una Reunión Administrativa de la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica Quirúrgica y Estética