

Necrosis cutánea por tratamiento anticoagulante oral. Caso clínico*

Drs. ANDRÉS REYES D.¹, MALAO RAFFO R.¹, Int. GONZALO MASIA L.²,
Drs. STEPHANIE SIEGEL A.¹, JORGE GAETE V.¹, JORGE VERGARA C.¹,
JOAQUÍN TORRES R.¹, INT. PAULA GONZÁLEZ T.³

¹ Servicio y Departamento de Cirugía Hospital Barros Luco-Trudeau, Universidad de Chile.

² Interno de Medicina Universidad de Chile.

³ Interna de Medicina Universidad de Santiago de Chile.
Santiago, Chile.

Abstract

Cutaneous necrosis caused by acenocumarol. Case report

Cutaneous necrosis is a rare but serious complication, among patients treated with warfarin or acenocumarol derivatives. We report a 71 years old female with a history of deep venous thrombosis, receiving acenocumarol for three months. The treatment was discontinued, but had to be restarted, due to a new episode of thrombosis. Three days after restarting acenocumarol, the patient consulted for ecchymosis and pain of the right foot. At physical examination, there was distal cyanosis and absence of distal pulses. The patient was subjected to an embolectomy with the suspicion of an acute arterial occlusion, but no emboli were found. Due to the possibility of a cutaneous necrosis caused by Acenocumarol, the medication is discontinued. The cutaneous lesions progressed and eight days after the failed embolectomy, a gangrene of the right foot was diagnosed. The patient did not accept amputation dying fourteen days after the first intervention.

Key words: Acenocumarol, cutaneous necrosis, gangrene.

Resumen

A propósito un caso registrado, se resume la historia clínica y se revisa la literatura, dada la escasa frecuencia de esta complicación derivada del tratamiento por anticoagulantes orales. La necrosis cutánea es un evento adverso raro, pero serio, de la anticoagulación con derivados de acenocumarol o warfarina. Se comunicó por primera vez en 1943. La incidencia de la necrosis cutánea inducida por anticoagulantes orales es de 0,01 al 0,1% de los pacientes tratados. El número de casos publicados en el mundo es de aproximadamente 300, y menos de 100 en lengua inglesa en las últimas tres décadas. Este trabajo reporta el caso de una paciente que presenta necrosis cutánea en hombro izquierdo y pierna derecha.

Palabras clave: Necrosis cutánea, anticoagulantes orales, warfarina, acenocumarol.

*Recibido el 9 de Junio de 2010 y aceptado para publicación el 11 de Agosto de 2010.

Correspondencia: Dr. Andrés Reyes D.
Lo Arcaya 2105, Santiago, Chile. Fax: 56-2-9854821.
reydusch@gmail.com

Introducción

Este trabajo reporta el caso de una paciente que presenta necrosis cutánea en hombro izquierdo y pierna derecha, en relación al uso de anticoagulantes orales (TACO). Debido a que esta inusual patología es muy poco frecuente, se describe la evolución y progresión de esta complicación, destacando que la clínica es la principal guía para el diagnóstico.

Caso clínico

Paciente de 71 años portadora de artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, fibromialgia e hipertensión arterial, con antecedentes de trombosis venosa profunda reciente de pierna derecha en terapia anticoagulante oral con acenocumarol por tres meses.

Un mes después de haber suspendido la terapia anticoagulante oral, reinicia cuadro de dolor de las mismas características, interpretándose como un nuevo episodio y reiniciándose la terapia anticoagulante oral, sin asociar al tratamiento el uso de ningún tipo de anticoagulación con heparinas de bajo peso o convencionales.

Mientras se encontraba cursando su tercer día de tratamiento, comienza con cuadro de equimosis en brazo izquierdo, para luego asociarse a equimosis y dolor intenso en pie derecho, motivo por el cual consulta en el Servicio de Urgencia. Al examen físico a su ingreso, destacaba miembro inferior derecho con cianosis distal, frialdad, pulsos distales no palpables, llene capilar enlentecido y parestias, impresionando como isquemia aguda de miembro inferior derecho y decidiéndose ingreso a pabellón para embolectomía inmediata con catéter de Fogarty, la cual resultó en blanco. Dentro de su estudio destacaba hipoprotrombinemia y falla renal aguda, con parámetros sépticos dentro de rangos normales. Se inicia reposición de volumen, suspensión de la terapia anticoagulante oral e inicio de heparinización a dosis plena.

Durante el postoperatorio inmediato y en relación al antecedente del uso de TACO y la evolución clínica, se plantea el diagnóstico de necrosis cutánea por anticoagulantes orales. Durante los días siguientes, las lesiones cutáneas comenzaron a circunscribirse, asociándose a flictenas hemorrágicas compatibles con necrosis cutánea (Figuras 1, 2 y 3). Dentro de los exámenes se pesquisó anemia aguda con hematocrito de 29%, con caída de los niveles de protrombina hasta un 30% y falla renal aguda no oligúrica, con parámetros inflamatorios normales y niveles de creatinina normales. Evolucionó inicialmente de manera favorable, con mejoría de la función renal y niveles de protrombina, sin necesidad de transfusión

de glóbulos rojos. Desde el punto de vista clínico, hubo mayor delimitación de las lesiones cutáneas con flictenas hemorrágicas, necrosis y escaras, las que sin embargo, aumentaron en profundidad (Figuras 4, 5 y 6).

Cuando se encontraba cursando su octavo día postoperatorio se pesquisan parámetros inflamatorios en ascenso, hipokalemia, empeoramiento de la función renal y caída de la protrombinemia de hasta un 15%, con perfil hepático normal, transfundiéndose plasma fresco, administrándose fitomenadiona e iniciando medidas de protección renal y tratamiento antimicrobiano empírico con ceftriaxona por examen de orina compatible con infección urinaria. Se aprecia un importante deterioro clínico en relación al pie derecho, diagnosticándose gangrena del pie derecho. Se plantea a la paciente y a la familia la amputación para exéresis del foco séptico, lo que fue rechazado por ambos, quienes solicitan el alta hospitalaria. Paciente evoluciona tórpidamente en su domicilio, cursando con cuadro de coagulación intravascular diseminada y shock séptico refractario, falleciendo al decimocuarto día postoperatorio.

Discusión

Los anticoagulantes orales fueron introducidos en la práctica clínica en la década de los 40 y desde entonces se utilizan en el manejo de las afecciones cardiovasculares.

En 1943¹, se publica el primer caso de necrosis cutánea por anticoagulantes en relación a uso de warfarina, pero atribuidos a coagulopatía. Posteriormente, en 1954², se reportaron trece casos de necrosis cutánea asociada al uso de anticoagulante orales; el primer caso descrito en los Estados Unidos fue en 1961^{1,3}.

La edad de ocurrencia oscila desde los 16 hasta los 93 años dependiendo de las distintas series publicadas (media 54 años) con mayor predominio por el sexo femenino (relación 9:1)²⁻⁴. Las zonas afectadas en orden de frecuencia son generalmente los sitios con grasa subcutánea gruesa como mamas, glúteos, muslos, brazos, manos, dedos, piernas, pies, cara, nariz y abdomen. En hombres la zona más afectada es el pene.

En un 35 % de los casos, las lesiones pueden ser múltiples y simétricas en el 20%^{3,5}.

Las lesiones necróticas suelen aparecer súbitamente entre el tercer y sexto día a partir del inicio de la administración de anticoagulación oral y son extremadamente dolorosas. La manifestación inicial es de parestesia, sensación de presión y dolor, luego aparece un área endurecida, eritematosa y localiza-



Figura 1. Delimitación inicial de necrosis en pie derecho.



Figura 2. Visión plantar de pie derecho.



Figura 3. Necrosis cutánea inicial de hombro y brazo izquierdo.



Figura 4. Evolución de necrosis cutánea pie derecho.



Figura 5. Visión plantar del avance de la necrosis.



Figura 6. Evolución de lesiones en brazo izquierdo.

da. A las 24-48 horas, desarrolla petequias y equimosis con formación de una ampolla hemorrágica que finalmente culmina con necrosis gangrenosa. Esta evolución fue exactamente la misma en tiempo y forma que la ocurrida a la paciente que motivó la descripción del caso clínico.

La necrosis por anticoagulantes orales, se ha asociado con uso de dosis altas del medicamento al inicio de la terapia, como también a un cese prema-

turo de la heparina o al no uso como ocurrió en el caso descrito.

Habitualmente, la condición se presenta en una mujer de edad media, obesa, perimenopáusica, que recibe tratamiento con anticoagulantes orales^{3,4}.

Es importante recordar el efecto procoagulante descrito de los anticoagulantes orales durante los primeros tres días de inicio del tratamiento por su interacción con Vitamina K.

Se desconoce la razón del predominio en mujeres. Realmente el sitio de la lesión es impredecible, pero las mamas son el sitio más común, seguido por los glúteos y muslos.

La patogénesis exacta de esta condición y la predilección por el tejido adiposo se desconoce, se cree que es de origen multifactorial, donde participarían factores locales como la variación de la temperatura local, trauma, perfusión local inadecuada, circulación terminal límite, algún tipo de deficiencia heredada o funcional de la proteína C y S o déficit de antitrombina III, y el efecto tóxico directo de warfarina o acenocumarol^{2,3,6}.

La deficiencia recesiva de proteína C ha recibido una particular atención y ha sido considerado como el factor de mayor riesgo. Se han asociado a necrosis de la piel otras condiciones de hipercoagulabilidad, tales como las deficiencias de factor V Leiden, y antitrombina III.

La necrosis cutánea por anticoagulantes orales, puede diferenciarse de otras causas de trombosis con necrosis cutánea (Tabla 1) incluyendo fasciitis necrotizante aguda, coagulación intravascular diseminada (CID) con púrpura fulminante, ectima, celulitis y gangrena de Fournier. La historia clínica del uso de anticoagulantes orales y la distribución cutánea pueden ayudar a distinguir entre estas condiciones^{3,7}.

En fases tempranas, los cambios histológicos incluyen el daño microvascular con depósitos de fibrina en las vénulas postcapilares y vasos de la dermis superficial. Posteriormente se asocia a hemorragia y necrosis difusa de la dermis y tejido celular subcutáneo grasoso².

No existe un consenso para el tratamiento de la necrosis cutánea por anticoagulantes orales. Se reporta que la terapia inicial es conservadora y de apoyo^{3,4,6}. Después del diagnóstico, se suspende el TACO y se inicia heparinización intravenosa a dosis plena. Además se puede adicionar plasma fresco congelado y vitamina K subcutánea y así la lesión sigue un curso de delimitación, fibrosis, cicatrización y curación espontánea. En casos avanzados, no hay respuesta a esta terapia y es necesario el tratamiento quirúrgico agresivo en el 50% de los casos, pudiendo llegar a ser necesaria la escarectomía profunda, amputación, mastectomía o emasculación inclusive^{3,4,8}.

En pacientes con deficiencia de proteína C se ha utilizado infusión endovenosa de anticuerpos monoclonales de proteína C purificada, con buenos resultados^{2,9,10}.

La necrosis cutánea por anticoagulantes orales es una complicación rara y grave del uso de acenocumarol o warfarina, y debe tomarse en cuenta para una intervención oportuna y adecuada^{2,5,6}.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de lesiones cutáneas por TACO

Fasciitis necrotizante aguda
Loxocelismo cutáneo
Calcifilaxis (en pacientes en hemodiálisis)
Celulitis
Criofibrinogenemia
Úlceras por presión (escaras)
CID
Gangrena de Fournier
Hematoma por anticuerpos antiheparina
Lupus
Cáncer de mama inflamatorio
Pioderma gangrenoso
Embolias (grasas, purpúricas, etc)

Referencias

1. Food EP, Rediah MH, Bociek SJ, Shapiro S. Trombophlebitis migrans disseminate: report of a case in which gangrene of the breast occurred. Observations on the therapeutic use of dicumarol. N Y State J Med. 1943;43:1121-4.
2. Alves DW, Chen IA. Warfarin-Induced Skin Necrosis. Hospital Physician 2002;38:39-42.
3. Kouris E, de Kok E, Torres S, Ball E, González F, Lugli M. Necrosis cutánea inducida por el uso de warfarina, Dermatología Venezolana 2005;43:24-26.
4. Taheri AR, Abdali H. Warfarin induced massive and bilateral skin necrosis of the breasts: a case report and review of the literature. Acta Médica Iránica 2005;43:303-5.
5. ChanYC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. Br J Surg. 2000;87:266-72.
6. Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M, Bayerl C. Cutaneous reactions to anticoagulants. Recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2001;2:69-75.
7. DeFranzo AJ, Marasco P, Argenta LC. Warfarin-induced necrosis of the skin. Ann Plast Surg. 1995;34:203-8.
8. Miura Y, Ardenghy M, Ramasastry S, Kovach R, Hochberg J. Coumadin necrosis of the skin: report of four patients. Ann Plas Surg. 1996;37:332-7.
9. Moll S. Warfarin-induced skin necrosis. Br J Hematol. 2004;126:628.
10. Byrne JS, Abdul AR, Patchett S, Murphy GM. Warfarin skin necrosis associated with protein S deficiency and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. Clin Exp Dermatol. 2004;29:35-6.