

Acta Médica
Grupo Ángeles

Volumen **2**
Volume

Número **2**
Number




Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:




Necrosis dérmica por acenocumarol

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com



Necrosis dérmica por acenocumarol

Susanne Curn de Escobar,* Rafael Paredes García,** Guillermo A Escobar Curn***

Resumen

Presentamos el primer caso reportado en México y posiblemente en el mundo de necrosis dérmica por acenocumarol, en una paciente con trombosis venosa profunda (TVP). Dos semanas después de cesárea presentó la paciente TVP del miembro pélvico izquierdo y más tarde presentó tromboembolia pulmonar. Se inició anticoagulación con heparina fraccionada y recibió filtro en la vena cava inferior. Al cuarto día se añadió acenocumarol a dosis terapéuticas por 6 días más y se suspendió la heparina. Al sexto día de tratamiento regresó con dolor y una mácula purpúrica indurada del muslo izquierdo de 10 x 5 cm. Se diagnosticó necrosis dérmica por acenocumarol confirmada por biopsia. Se administró vitamina K y la paciente requirió injerto cutáneo con buenos resultados. El acenocumarol inhibe la acción coenzimática intrahepática de la vitamina K. Las proteínas dependientes de la vitamina K son los factores de coagulación II, VII, IX y X al igual que los factores de anticoagulación como las proteínas S y C. La necrosis por warfarina se ha reportado entre 0.002 – 0.01% de los pacientes tratados. Se sospecha que la fisiopatología de esta entidad es por mayor inhibición del sistema de anticoagulación que el de la coagulación predisponiendo trombosis de la microvasculatura.

Palabras clave: Necrosis en piel, warfarina, acenocumarol, tromboflebitis, complicaciones de anticoagulantes orales.

Summary

We present the first published report in Mexico, and perhaps in the world literature, of necrosis in conjunction with use of Acenocumarol in a 36-year-old female patient. Lesions are similar to those reported for warfarin, although the patient did not present the majority of risk factors. The patient is relatively young, not obese, and did not initially show alterations in her protein C (although 4 months later, a control study showed a deficiency of protein C). Use of warfarin derivatives is very common but the complete effect on the coagulation cascade is not known. Although this complication may occur even if all risk factors are not present, the authors suggest that a longer protection time with heparin and more complete studies to assure that therapeutic ranges are reached should be routinely carried out prior to initiation of warfarin or acenocumarol. Greater awareness of this complication is imperative because once necrosis is established, it does not afford the physician many treatment options and results are far from satisfactory.

Key words: Skin necrosis, warfarin, acenocumarol, thrombophlebitis, complications of oral anticoagulants.

INTRODUCCIÓN

Se presenta este caso clínico para informar la primera publicación de esta entidad en México y de manera de informar a nuestros compañeros de especiali-

dad quienes utilizan estos medicamentos de manera frecuente.

La tromboflebitis se presenta en los Estados Unidos de América en 159 de cada 100,000 personas.¹ Se ha asociado a múltiples factores de riesgo, dentro de los que desta-

* Médico Cirujana del Hospital Ángeles Metropolitano, México D.F.

** Hematólogo, Grupo Hemodiagnostika, México D.F.

*** Médico Residente-Universidad de Colorado, Health and Science Center, Denver, Colorado.

Correspondencia:

Dra. Susanne Curn de Escobar

Tlacotalpan 59-435, Col. Roma Sur. México D.F. México 06760. Correo electrónico: sescobarmd@hotmail.com

Aceptado: 04-05-2004.

can son los derivados de la clásica triada de Virchow: estasis sanguínea, estados de hipercoagulabilidad y alteración de la pared del vaso.²⁻⁵ Quizás ésta se debería reconsiderar para agregar una entidad más de descubrimiento reciente que sería estado de hipoanticoagulación, los cuales destacan los síndromes de resistencia a la proteína C, las deficiencias de las proteínas C y S, resistencia de la antitrombina III, y el síndrome antifosfolípido, entre otros.^{1,6} Hay una correlación directa con la tromboflebitis y el estado grávido y postparto con una incidencia de 0.11-0.36% de embarazos,⁷ otros autores opinan que es más común en el transparto.⁸ Esto se ha atribuido al aumento de los factores de coagulación de la madre, factores fibrinolíticos placentarios, aumento de la presión sobre los vasos venosos ilíacos por el útero grávido, disminución de la movilidad de la madre que es frecuente en embarazos de alto riesgo y después de cesáreas, al igual que hay una disminución de la antitrombina III por estrógenos,^{7,8} aunque esta etiología sigue en discusión.¹

La warfarina o coumadin no es tan usada por lo que, se utiliza su derivado, el acenocumarol. Los cumarínicos son de corta vida media;⁹ actúan inhibiendo la síntesis hepática de las proteínas dependientes de la vitamina K¹⁰ y así retarda la coagulación puesto que inhibe los factores II, VII, IX y X. Lo que frecuentemente se olvida es que también detiene la síntesis de las proteínas C y S,⁹ necesarias para la acción de la antitrombina III y anticoagulación. Por tal razón se recomienda el uso de heparina¹¹ por lo menos tres días (de preferencia dos días con un TP ya en el rango terapéutico) simultánea al uso de anticoagulantes orales. Esto es porque a pesar de un TP en nivel terapéutico, puede presentar un síndrome paradójico de hipercoagulación por falta de proteínas C y S.^{4,12}

CASO CLÍNICO

Femenina de 36 años, sin antecedentes hereditarios familiares ni patológicos de importancia para su padecimiento actual. Su embarazo terminó en cesárea debido al antecedente de cesárea previa. Dos semanas después presentó edema, dolor y aumento de volumen del miembro pélvico izquierdo. Acudió con su ginecólogo quien indica AINE y reposo. Continuó su cuadro una semana más hasta que se le indicó consultar al especialista en angiología el día 1 de marzo, 1999.

La paciente refería dolor, enrojecimiento y aumento de volumen de la pierna izquierda. A la exploración física se observaba mujer de edad cronológica y aparente semejantes; edema facial típico del estado postgrávido. Ella era bien conformada, íntegra, y de buen estado de alimentación. Precordio: ruidos cardíacos rítmicos, soplo sistólico 2/6 en focos aórtico y pulmonares. Presentaba ade-

más desdoblamiento del segundo ruido a la inspiración; taquicardia.

Abdomen: cicatriz de incisión Pfannelstiel sin datos de infección. Miembro inferior izquierdo con rubor y aumento de temperatura.

Un ultrasonido de MIs mostró trombosis en venas femoral y poplítea izquierdas junto con la taquicardia.² Se decidió realizar gammagrama venoso y perfusorio pulmonar en un tiempo. Se demostraron microembolias pulmonares y se implantó filtro venoso, tipo tulipán por la edad de la paciente, mismo que puede retirarse por vía yugular.¹³ Asimismo se tomaron controles hematológicos y se inició terapia con nadroparina subcutánea a dosis de 0.3 mL cada 12 h.¹⁴ La paciente mostró mejoría inmediatamente; al siguiente día tenía menos dolor, edema y tensión del miembro inferior. Se tituló la heparina hasta obtener un TPT 1.5/2 veces del control. Continuó con acenocumarol al cuarto día a dosis de ½ tableta hasta obtener un INR de 2.5-3. Se dio de alta con controles por hematología. Al sexto día regresó por presentar un área con dolor y eritema en el muslo izquierdo.

Se hizo el diagnóstico de necrosis por warfarínicos a las 72 h del cuadro, que se confirmó después de hacer una biopsia y frotis del área afectada. Se suspendió el acenocumarol y se aplicó 10 mg de vitamina K intravenosa;^{15,16} se inició tratamiento con 300 mg de ácido acetilsalicílico. La lesión creció progresivamente hasta alcanzar el tamaño de 5 x 10 cm. Se le realizaron determinaciones de actividad de la proteína C (80%-dentro del rango normal) y de anticuerpos anticardiolipinas (negativo-resultado normal).

Al llegar a sus límites de extensión, se le decidió hacer implante autólogo de injerto cutáneo con excelente resultado. Actualmente se mantiene con ASA y no ha presentado más lesiones en la piel. Su estado postflebítico es clínicamente satisfactorio. Se programará periódicamente para controles y estudios hematológicos y observación del miembro afectado.

Se repitieron los estudios en julio de este año y a nuestra sorpresa mostró una actividad de la proteína C de 48% (normal de 70-120%) por lo que ahora tiene el diagnóstico de deficiencia de la proteína C; los anticuerpos anticardiolipinas permanecen ausentes.

DISCUSIÓN

Los anticoagulantes se descubrieron desde 1941 gracias a estudios de una enfermedad hemorrágica en vacas que comían paja podrida.¹⁷ En 1943, se informó el caso de un paciente tomando warfarina que sufrió necrosis en la piel; Flood y cols. lo llamaron "thrombophlebitis migrans disseminate". Once años después Verhagen asoció estos cambios al uso de warfarina. Aunque no se han reportado ca-

sos de necrosis por acenocumarol, la necrosis por warfarina sola es una complicación descrita en la literatura mundial de poco más de 200 casos aislados y suelen ocurrir entre el tercer a décimo día de iniciar la terapia^{18,19} aunque pueden aparecer días o hasta años después de discontinuar el tratamiento.^{15,16,20,21} Cabe mencionar que cuando las publicaciones mencionan complicaciones del uso de anticoagulantes orales, suelen referir hemorragia o intolerancia oral y no de esta entidad rara.^{22,23}

La fisiopatología de las lesiones necróticas no se conoce con certeza ya que los pacientes las padecen de manera muy esporádica y los autores difieren acerca de la incidencia mundial. Se calcula que el problema ocurre entre < 0.002 hasta 0.1% de los pacientes tratados y en cerca de 3% de los pacientes con deficiencia de la proteína C. Se sabe que el factor VII y la proteína C duran menos de ocho horas en la sangre, por lo que su producción hepática es de gran importancia, mientras que las de los demás factores exceden 3 días.^{4,18,19,21,24} Por esto se ha establecido que el inicio de la terapia con warfarina debe cubrirse simultáneamente con heparina, aunque ni ésta se ha comprobado que proteja completamente contra las necrosis dérmicas.²¹ La teoría más aceptada es que el problema se debe a que por alguna razón, la terapia con derivados de la warfarina inhiben a la producción de los sistemas de anticoagulación principalmente como son las proteínas C y S.^{11,21} Se piensa que ocurre un estado de hipercoagulación que causa trombosis de la microvasculatura, lo que a su vez conduce a la necrosis.^{12,19,21} Esto se ha postulado ya que ocurre más en pacientes con deficiencias en estas proteínas o en el síndrome antifosfolípido que se caracteriza por deficiencia o disfunción de éstos. A pesar de esto nuestra paciente resultó normal en todas estas determinaciones hasta que una medición de julio mostró bajo nivel de proteína C. Recientemente se ha descrito esta anomalía en una paciente que presentaba una mutación en el gen de protrombina (factor II).²⁵

Los factores de riesgo reportados para el desarrollo de la necrosis por warfarina son semejantes a los que encontramos en nuestra paciente, aunque no iguales. Los más mencionados son: ser mujer, obesa, con síndromes de hipercoagulabilidad, de edad cercana a los 50 años.^{10,16,19}

Debe destacarse que la necrosis es localizada y ocurre en áreas grasas del cuerpo que incluyen mamas, muslos (como se presentó en la paciente) y abdomen;¹⁶ pero se han mencionado áreas de necrosis hasta en las suprarrenales, útero, genitales y en los plexos coroides.²¹

Otro dato discordante es que en pacientes que han requerido reiniciar terapias con inhibidores de la síntesis de la vitamina K después de sufrir una necrosis, no han vuelto a presentarla.^{11,26} No se ha encontrado relación con el nivel de TP, con el tiempo a partir del inicio de la

terapia, con el uso de heparina ni otros hechos. Cabe mencionar que también se ha reportado necrosis asociada al uso de heparina; tampoco demostrando su fisiopatología.²¹

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la necrosis se deben considerar úlceras por síndrome antifosfolípido, livido reticularis, crioglobulinemia, necrosis por heparina, mordedura de araña, pyoderma gangrenosum, púrpura fulminans, embolias cutáneas, trombocitopenia y pseudosarcoma de Kaposi.^{3,16}

CONCLUSIÓN

Este es el primer reporte encontrado de necrosis por acenocumarol en una paciente femenina de 36 años de edad en México y posiblemente en el mundo. Las lesiones que presentó asemejan a las reportadas previamente por warfarina, aunque la paciente no presentaba la mayoría de los factores de riesgo para necrosis por warfarina. Ella es relativamente joven, no obesa y al inicio no mostró actividad de alteración de su proteína C (aunque 4 meses después, en una muestra de control demostró actividad de deficiencia de ésta).

El uso de los derivados warfarínicos es muy común en los consultorios de cirujanos angiólogos, de tórax y hasta internistas y cardiólogos pero sus reacciones idiosincrásicas a la cascada de coagulación aún no se conocen. Esto sugiere que se debe intentar establecer una terapia o método de detección oportuna, especialmente porque el tratamiento de las necrosis aún es discutible y los resultados siguen siendo decepcionantes.

RECONOCIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Jorge Espino Vela su valiosa ayuda en la edición de este artículo y al Dr. Ian del Conde Pozzi, TMC, Houston, Texas, su aportación a la bibliografía.

REFERENCIAS

1. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am* 1998; 82: 409-58.
2. Adams JG, Silver D. Deep Venous thrombosis & Pulmonary Embolism. In: Dean RH editor. *Current diagnosis and treatment in vascular surgery*. New Jersey, USA: Appleton and Lange; 1995; 33: 375-7.
3. Gibson GE. Antiphospholipid syndrome and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 970-82.
4. Goldhaber S. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
5. Escobar G, Cum S. Diagnóstico etiológico de la trombosis venosa en miembros inferiores. *Arch Inst Cardiol Mex* 1971; 41-3: 264-272.
6. Brigden ML. The hypercoagulable state. Who, how and when to test and treat. *Postgrad Med* 1997; 101: 249-52, 254-6, 259-62.

7. Rizk NW, Kalassian KG et al. Obstetric complications in pulmonary and critical care medicine. *Chest* 1996; 110: 791-809.
8. Mason E. Medical problems during pregnancy. *Med Clin North Am* 1998; 82: 249-69.
9. Machie MJ, Douglas, AS. Drug-induced disorders of coagulation. In: Rapnoff OD, Forbes CD editors. *Disorders of hemostasis*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders; 1991: 293-517.
10. Gelwix TJ, Beeson MS. Warfarin induced skin necrosis. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 541-3.
11. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. *Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy*. The American College of Chest Physicians, 1998; 114: 445-65.
12. Ginsberg GS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816-28.
13. Neuerburg JM. Results of a multicenter study of the retrievable tulip vena cava filter: early clinical experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20: 10-6.
14. Bick RL, Haas SK. Current concepts of thrombosis: prevalent trends for diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1998; 82: 613-33.
15. Wynn S, Jin DK, Essex DW. Warfarin induced skin necrosis occurring four days after discontinuation of warfarin. *Haemostasis* 1997; 27: 246-50.
16. Miura Y, Argenghy M, Ramasastry S et al. Coumarin necrosis of the skin: Report of four patients. *Ann Plast Surg* 1996; 37: 332-7.
17. Stahmann MA, Heubner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease: V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941; 138: 513-527.
18. Sternberg ML. Warfarin sodium-induced skin necrosis. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 94-7.
19. De Franzo AJ, Marasco P, Argenta LC. Warfarin Induced Skin Necrosis of the Skin. *Ann Plast Surg* 1995; 34: 203-208.
20. Essex DW, Winn S, Jin DK. Late onset warfarin-induced skin necrosis. *Am J Haematol* 1998; 57: 233-7.
21. Gallerani M, Manfredini R, Mortatelli S. Non-haemorrhagic adverse reactions of anticoagulant therapy. *Int J Card* 1995; 49: 1-7.
22. Kearon C, Gent M et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.
23. Schafer AI. Venous thrombosis as a chronic disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 955-6.
24. Triplett DA. Current recommendations for warfarin therapy. Use and monitoring. *Med Clin North Am* 1998; 82: 601-11.
25. Yang Y, Algazy KM et al. Warfarin-induced skin necrosis in a patient with a mutation of the prothrombin gene (Letter). *N Engl J Med* 1999; 340: 735.
26. Jillella AP, Lutchter CL. Reinstating warfarin in patients who develop skin necrosis. *Am J Haematol* 1996; 52: 117-9.