

## Necrosis cutánea inducida por warfarina, una complicación dermatológica poco frecuente

### *Warfarin-induced skin necrosis, a rare dermatological complication.*

Carlos Cruz-Mendoza,<sup>1</sup> Dalia Ibarra-Morales,<sup>2</sup> José Antonio Mercado-Castro,<sup>1</sup> Diego Bernardo Ortega-Zhindón<sup>3</sup>

Estimados editores, en esta pequeña revisión comunicamos una complicación rara, secundaria a la administración de warfarina en pacientes con terapia anticoagulante, que en la mayor parte de las ocasiones no es diagnosticada porque es un padecimiento desconocido para el clínico en el área de cardiología y en medicina interna.

Los fármacos anticoagulantes se prescriben como profilaxis y tratamiento de enfermedad trombótica; los anticoagulantes clásicos tipo cumarínicos tienen gran eficacia para prevenir trombosis y tromboembolias.<sup>1</sup>

Los anticoagulantes orales se introdujeron en la práctica clínica durante el decenio de 1940 y desde entonces se han prescrito ampliamente en el tratamiento de los padecimientos cardiovasculares.<sup>2</sup>

En 1943 se describieron los cambios necróticos en la piel de un paciente que tomaba warfarina, estos cambios se denominaron tromboflebitis migrans diseminada.<sup>2,3</sup> Sin embargo, para ese momento los hallazgos en la piel no se relacionaron con el consumo de warfarina; en 1954 Verhagen reportó 13 casos de necrosis inducida por warfarina.<sup>3</sup>

El proceso final de la coagulación es la síntesis de fibrinógeno y la activación de la trombina es necesaria para efectuar este proceso. La trombina se sintetiza del factor II (protrombina) en la presencia del factor Xa. Este factor es sintetizado a partir del factor X en presencia de factores intrínsecos y extrínsecos de coagulación, incluidos los factores III, VII, VIII, IX, XI y XII. De éstos, el factor II (protrombina),

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Dermatología. Práctica privada.

<sup>3</sup> Residente de Cirugía cardiotorácica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México.

**Recibido:** mayo 2019

**Aceptado:** julio 2019

**Correspondencia**

Carlos Cruz Mendoza  
bluekros3@gmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Cruz-Mendoza C, Ibarra-Morales D, Mercado-Castro JA, Ortega-Zhindón DB. Necrosis cutánea inducida por warfarina, una complicación dermatológica poco frecuente. Dermatol Rev Mex. 2020 marzo-abril;64(2):219-222.

VII, IX y X se sintetizan en presencia de vitamina K; se clasifican como factores dependientes de vitamina K.<sup>1</sup> La warfarina es un anticoagulante oral, antagonista de la vitamina K; su efecto anticoagulante está mediado por la inhibición de los factores vitamina K dependientes de la gamma carboxilación (II, VII, IX y X), lo que resulta en la síntesis de proteínas de la coagulación que pueden ser detectables de manera inmunológica, pero que carecen de actividad biológica. Además, la warfarina también inhibe las proteínas C y S dependientes de la gamma-carboxilación, éstas tienen propiedades anticoagulantes a través de la inactivación de dos cofactores de la coagulación, el factor V y VIII activado.<sup>3</sup>

Una de las complicaciones relacionadas con la administración de cumarínicos es la necrosis cutánea inducida por éstos, una afección rara y poco frecuente, el mecanismo fisiopatológico exacto de este padecimiento sigue siendo un misterio; se han postulado la trombosis microvascular, la hipersensibilidad a la warfarina y un efecto tóxico directo de ésta. La patogénesis exacta y la predilección por el tejido adiposo se desconoce, se cree que es de origen multifactorial, donde participan 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. Claramente, no depende de la dosis, no tiene relación con inmunocomplejos o toxinas.<sup>4</sup> La deficiencia recesiva de proteína C ha recibido particular atención y se ha considerado el factor de mayor riesgo.<sup>2</sup> Otras condiciones de hipercoagulabilidad, como las deficiencias del factor V Leiden y antitrombina III, la mutación del gen de la protrombina G20210A y la trombocitopenia inducida por la heparina se han relacionado con necrosis de la piel.<sup>5</sup>

Estas lesiones se manifiestan en aproximadamente 0.01 a 0.1% de todos los pacientes que

reciben warfarina sódica<sup>6</sup> y en cerca de 3% de los pacientes con deficiencia de proteína C, con predilección por el sexo femenino (70-90%).<sup>7</sup> La edad de ocurrencia varía de 16 a 93 años, según las distintas series publicadas (media de 54 años),<sup>2,8</sup> con predominio en el sexo femenino (relación 9:1). Se desconoce la razón del predominio en mujeres.<sup>2,8</sup> En estos casos las hipótesis son: con administración de dosis altas del medicamento al inicio de la terapia, como también un cese prematuro de la heparina o sobrevenir un estado procoagulante (sepsis, insuficiencia cardíaca, hepatopatía) y una vez reiniciada la anticoagulación ocurre la necrosis.<sup>7</sup>

Lo típico es que las lesiones se manifiesten durante los primeros días luego del inicio de la terapia anticoagulante, generalmente alrededor del día 10,<sup>6,7</sup> a menudo se asocia con la administración de carga.<sup>3</sup> Sin embargo, existen reportes de manifestaciones tan tardías como a los tres años luego del inicio del cumarínico.<sup>3</sup>

El paciente primero manifiesta una mancha eritematosa mal delimitada que a menudo se asocia inicialmente con parestesias, sensación de presión y dolor, edema de tejidos blandos y posteriormente aparecen petequias<sup>2,8</sup> que, en el lapso de horas, progresan a equimosis y grandes ampollas de contenido hemorrágico,<sup>2</sup> para terminar en una necrosis franca, que puede afectar el espesor total de la piel.<sup>3</sup> Las lesiones únicas son las más frecuentes. Las lesiones pueden ser múltiples en 35% de los casos y simétricas en 20%.<sup>2,9</sup> Estas lesiones pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero tienen predilección por áreas con alto contenido graso, como las mamas, los glúteos, los muslos, los brazos, las manos, los dedos, las piernas, los pies, la cara y el abdomen y en los hombres puede afectar la piel del pene,<sup>2,3,10</sup> pero se han mencionado áreas de necrosis incluso en las suprarrenales, el útero y en los plexos coroideos.<sup>11</sup>

Poco se sabe de los cambios que tienen lugar antes de que ocurra la necrosis.<sup>5</sup> El estudio histopatológico en fases tempranas muestra daño microvascular con depósitos de fibrina en las vénulas poscapilares y vasos de la dermis superficial.<sup>9</sup> En fases avanzadas se ha asociado hemorragia y necrosis difusa de la dermis y tejido celular subcutáneo graso.<sup>9</sup>

En el diagnóstico diferencial, deben tenerse en cuenta varias afecciones, entre las que destacan trastornos de la coagulación, como el síndrome antifosfolipídico, el síndrome HIT (trombocitopenia inducida por heparinas) en la que puede ocurrir púrpura trombocitopénica trombótica, caracterizada por fenómenos trombóticos y hemorrágicos acompañados de trombocitopenia y esquistocitos en el extendido de la sangre periférica, hallazgos que también se identifican en la coagulación intravascular diseminada, y algunos síndromes mieloproliferativos crónicos, como manifestaciones trombóticas por hipercoagulabilidad secundaria a la neoplasia hematológica o la hemoglobinuria paroxística nocturna donde, además de anemia hemolítica intravascular y otras citopenias, pueden ocurrir eventos trombóticos.<sup>3</sup> La calcifilaxis puede imitar lesiones similares a la necrosis por cumarínicos y puede diferenciarse con la biopsia de piel que confirma la existencia de depósitos de calcio en la íntima de las arteriolas.<sup>12</sup>

No existe consenso para el tratamiento contra la necrosis cutánea por anticoagulantes orales.<sup>2</sup> La conciencia temprana, el reconocimiento y la prevención de la infección sistémica en ambas condiciones son esenciales para disminuir la morbilidad y la mortalidad. Se reporta que la terapia inicial es conservadora y de apoyo.<sup>2</sup> Una vez que se reconocen las lesiones, debe suspenderse la warfarina, se inicia tratamiento con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular; para evitar la formación de trombos, se aconseja la administración de vitamina

K y plasma fresco congelado para una rápida reposición de las concentraciones de proteína C y S.<sup>4,10</sup> Después de la suspensión de la terapia anticoagulante oral, se inicia heparinización intravenosa a dosis plena.<sup>2</sup> En casos avanzados, no hay respuesta a esta terapia y es necesario el tratamiento quirúrgico agresivo en 50% de los casos, puede llegar a ser necesaria la escarectomía profunda, amputación, mastectomía o, incluso, emasculación.<sup>2</sup> La administración de antibióticos sistémicos o tópicos está indicada para el control o erradicación de la infección.<sup>10,11</sup>

La necrosis inducida por warfarina es una rara pero bien descrita complicación de la terapia con cumarínicos, que se asocia con morbilidad y mortalidad altas, es importante tener en cuenta este diagnóstico, porque los anticoagulantes orales, los cumarínicos y sus derivados son fármacos ampliamente administrados en la práctica diaria, prescritos por distintas especialidades y hoy día resultan imprescindibles para el tratamiento contra múltiples morbilidades, cabe resaltar que cuando se mencionan complicaciones de la administración de anticoagulantes orales, suelen referirse a hemorragias o intolerancia oral y no de esta afección poco frecuente, por lo que el conocimiento de este padecimiento debe permitir al clínico establecer el diagnóstico de manera temprana para evitar la progresión de las lesiones.

## REFERENCIAS

1. Hasegawa H. Clinical assessment of warfarin therapy in patients with maintenance dialysis-clinical efficacy, risks and development of calciphylaxis. *Ann Vasc Dis* 2017; 25;10(3). doi: 10.3400/avd.ra.17-00062.
2. Reyes A, Raffo M, Masia G, Siegel S, Gaete J, Vergara J, Torres J, González P. Necrosis cutánea por tratamiento anticoagulante oral. Caso clínico. *Rev Chil Cir* 2011;63 (2);200-203.
3. Muñoz E, Valencia O, Toro L, Correa L, Wolff J. Necrosis cutánea por warfarina. *Acta Med Colomb* 2012;37(3):138-141. <https://doi.org/10.36104/amc.2012.514>.
4. Karimi K, Odhav A, Kollipara R, Fike J, Standford C, Hall J. Acute cutaneous necrosis: A guide to early diagnosis and

- treatment. *J Cutan Med Surg* 2017;21(5):425-437. doi: 10.1177/1203475417708164.
5. Fred H. Skin necrosis induced by coumarin congeners. *Tex Heart Inst J* 2017;1;44(4):233-236. doi: 10.14503/THIJ-17-6430.
  6. Dutta S, Sharma P, Misra A, Kumar R, Rai S, Chaudhary R. A case report on warfarin induced skin necrosis: Drug-drug interaction or inappropriate therapy. *J Pharm Sci Therap* 2018;4(1):230-233.
  7. Nuñez L, Córcoles J, Romero A, Guedes P, Amorós C, Morillas P. Necrosis grasa por Sintrom, una complicación poco conocida. *Arch Cardiol Mex* 2018;88(1):76-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2017.07.008>.
  8. Muniesa C, Marcoval J. Necrosis cutánea por cumarínicos. *Piel* 2004;19(5):255-60. [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(04\)72847-6](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(04)72847-6).
  9. Kouris E, De Kok E, Torres Z, Ball E, González F, Lugli M. Necrosis cutánea inducida por el uso de warfarina. *Dermatol Venez* 2005;43(3):25-26.
  10. Sklar L, Messman A. An atypical case of warfarin-Induced skin necrosis. *Clin Pract Cases Emerg Med* 2017;1(4):359-361. doi: 10.5811/cpcem.2017.3.33373.
  11. Curn S, Paredes R, Escobar C. Necrosis dérmica por acenocumarol. *Acta Méd* 2004;2(2):117-120.
  12. Breakey W, Hall C, Vann S, Husain A, Kernohan M. Warfarin induced skin necrosis progressing to calciphylaxis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(10):244-246. doi: 10.1016/j.bjps.2014.05.053.

### AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

