

Necrosis cutánea inducida por el uso de warfarina

Evangelia Kouris, Elizabeth de Kok, Zulhay Torres, Elizabeth Ball, Francisco González, Marisol Lugli

Médico Residente, Postgrado de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, UCV. Caracas, Venezuela. E-mail: evako2002@hotmail.com

Introducción

La necrosis cutánea es una complicación rara pero seria de la anticoagulación con warfarina. Se observó por primera vez en 1943¹. La incidencia de la necrosis cutánea inducida por warfarina (NCIW) es del 0,01 al 0,1% de los pacientes tratados con warfarina o sus derivados^{2,3}. El número de casos divulgados en el mundo es de aproximadamente 300 y de ellos solamente cerca de 73 se reportaron en literatura de lengua inglesa en las tres últimas décadas⁴. Este trabajo reporta un caso de una paciente que presenta necrosis cutánea en ambas mamas relacionada al uso de warfarina.

Reporte del caso

Paciente femenina de 35 años de edad con diagnóstico de cáncer de cuello uterino estadio IIIb, desde julio de 2003 por lo que recibió quimioterapia y radioterapia hasta diciembre de 2003. En el mes de julio de 2004 presentó disnea progresiva hasta ortopnea y aumento del volumen en tórax anterior, miembros superiores y cara por lo cual ingresa al servicio de neumonología del Hospital Universitario de Caracas con el diagnóstico de síndrome de vena cava superior, por lo que el 02/09/04 se inicia tratamiento con anticoagulantes, heparina 5000 UD subcutánea y warfarina 5 mg vía oral diario, junto a esteroides VEV y morfina; una semana posterior al inicio de la warfarina aparecen placas eritematopurpúricas dolorosas en cuadrante infero-externo de ambas mamas con salida de secreción serosa. Se plantea etiología infecciosa y se inicia antibióticoterapia y se omite el anticoagulante. Se exacerba el dolor, el aumento de volumen y se aprecian áreas violáceas que evolucionan a necrosis en ambas mamas por lo cual se solicita evaluación por el servicio de dermatología.

Al examen físico de piel fototipo IV, se observó xerosis cutis moderada, palidez cutánea, mucosa acentuada. En mama derecha, placa ovalada eritematopurpúrica de bordes difusos, infiltrada de 13 cm de diámetro, cubierta de costra necrótica que ocupa todo el cuadrante infero-externo (Foto 1).

En mama izquierda placa redondeada eritematopurpúrica de 8 cms de diámetro infiltrada erosionada en su superficie y con úlcera central cubierta de una costra necrótica localizada en cuadrante infero-externo (Foto 2).



Múltiples equimosis en área de venopunción.

Laboratorio: Durante el tratamiento: Tiempo de protrombina (PT): 30,5 INR: 2,42, Tiempo parcial de tromboplastina (PTT): 38,8 (control 35), Fibrinógeno: 808 mg/dl.

Al omitir anticoagulantes se obtuvieron los siguientes resultados: PT: 16,3, INR 2,07, PTT: 30,5 (Control 29 + 1,5).

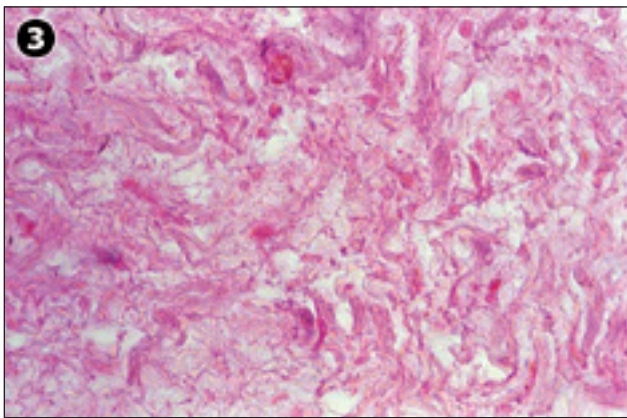
Una semana después, éstos fueron los contajes: PT: 12,9 INR: 0,9, PTT: 25,6, Fibrinógeno: 498 mg/dl; AST: 19 U/L, ALT: 7 U/L.

ECO Mamario: en mama izquierda se observó edema de partes blandas, en cuadrante infero-externo, y várices al nivel de la lesión. No se reportó el estudio en la mama derecha.

En conjunto con el servicio de neumonología se planteó como impresión diagnóstica: Necrosis cutánea inducida por warfarina. Celulitis.

Se sugiere: biopsia de piel, curas locales con apósitos de alginato de calcio, hematología completa, pantalla de coagulación, proteínas S y C, y antitrombina III.

Biopsia de piel: necrosis de la epidermis extensa y severa. Dermis con colágeno degenerado. Hemorragia. Dermis profunda con vasos y venas de mediano calibre parcialmente ocluidos por trombos de fibrina. Ausencia de infiltrado inflamatorio. Compatible con necrosis por warfarina (Foto 3).



Evolución tórpida presentando secreción seropurulenta fétida, se realiza cultivo de secreción y se aísla *Acinetobacter baumannii*, recibiendo cefoperaxone, y limpieza quirúrgica con evolución satisfactoria.

Discusión

Los anticoagulantes orales fueron introducidos en la práctica clínica durante la década de los 40¹ y desde entonces se vienen utilizando ampliamente en el manejo de los problemas cardiovasculares.

La NCIW se observó por primera vez en 1943¹. Los investigadores lo describieron en una mujer de 49 años que presentaba necrosis de las mamas y tomaba warfarina, pero los hallazgos fueron atribuidos a una coagulopatía y la denominaron "tromboflebitis diseminada migratoria". Posteriormente se reportaron trece casos de necrosis cutánea asociada al uso de anticoagulante orales reportados en 1954⁵ y el primer caso descrito en los Estados Unidos fue en 1961⁶.

La edad de ocurrencia oscila desde los 16 hasta los 93 años (media 54 años) con un predominio por el sexo femenino (relación 9:1). Las zonas afectadas en orden de frecuencia son generalmente los sitios con grasa subcutánea gruesa como son las mamas, los glúteos, los muslos, los brazos, las manos, los dedos, las piernas, los pies, cara, nariz y abdomen. En hombres la zona más afectada es el pene^{2,3,7}.

Las lesiones pueden ser múltiples en el 35% de los casos y simétricas en el 20%, como se observó en la paciente que se describe en este estudio.

Las lesiones necróticas aparecen repentinamente en el plazo de 3 a 6 días a partir del inicio de administración de warfarina y son extremadamente dolorosas. La manifestación inicial es de parestesia, sensación de presión y dolor, luego aparece un área endurecida eritematosa localizada en la piel de la mama que da el aspecto de "piel de naranja"³. A las 24-48 horas, desarrolla petequias, equimosis con formación de una ampolla hemorrágica que finalmente culmina con necrosis gangrenosa^{2,8}.

La necrosis por warfarina se ha asociado con dosis altas del medicamento al inicio de la terapia, como también a un cese prematuro de la heparina¹².

Típicamente, la condición se presenta en una mujer de edad media, obesa, perimenopausica, que recibe tratamiento con warfarina por embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio o cirugía cardiovascular^{1,2,9}.

Se desconoce 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 no se conoce, se cree que es de origen multifactorial², donde participarían factores locales como la variación de la temperatura local, trauma, perfusión local inadecuada^{2,8}, deficiencia heredada o funcional de la proteína C y S^{2,9,10,13}, y el efecto tóxico directo de la warfarina.

La deficiencia recesiva de proteína C ha recibido una particular atención¹¹ se ha considerado como el factor de mayor riesgo^{9,12}. Se han asociado a necrosis de la piel otras condiciones de hipercoagulabilidad, tales como las deficiencias de factor V Leiden, y antitrombina III.

La NCIW puede diferenciarse de otras causas de trombosis con necrosis cutánea incluyendo fascitis necrotizante aguda, CID con púrpura fulminante, ectima, celulitis y gangrena de Fournier's. La historia clínica y la distribución cutánea pueden ayudar a distinguir entre estas condiciones y la NCIW.

En fases tempranas, los cambios histológicos incluyen el daño de la microvasculatura 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 graso.

No existe un consenso para el tratamiento de la NCIW, hasta el momento éste es empírico¹⁵. Se reporta que la terapia inicial es conservadora y de apoyo. Después del diagnóstico, se suspende la warfarina y se coloca heparina EV y se puede adicionar plasma fresco congelado y vitamina K subcutánea y así la lesión sigue un curso de fibrosis, cicatrización y curación espontánea. En casos avanzados, la NCIW no responde a esta terapia y es necesario el tratamiento quirúrgico vigoroso, el cual es procedente en el 50% de los casos^{2,8}. Puede llegar a ser necesaria la mastectomía unilateral o bilateral.

En pacientes con deficiencia de proteína C se ha utilizado infusión endovenosa de anticuerpos monoclonales de proteína C purificada, con buenos resultados^{15,16}.

La NCIW es una complicación rara y grave del uso de warfarina, y debe tomarse en cuenta para una intervención oportuna y adecuada.

Referencias

1. Food EP, Rediah MH, Bociek SJ, Shapiro S. Trombophebitis migrans diseminate: 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. Chan YC, Valentin D, Mansfield AO. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000; 87:266-272.
3. Cole MS, Minifee PK, Wolman FJ. Coumarin necrosis-a review of the literature. *Surgery* 1988; 103:271-77.
4. Verhagen H. Local hemorrhage and necrosis of the skin and underlying tissues, during anti-coagulant therapy dicumarol or dicumaryl. *Acta Med Scand* 1954; 148:453-467.
5. Kipen CS. Gangrene of the breast-a complication of anticoagulant therapy. Report of two cases. *N Engl J Med* 1961; 265:638-640.
6. Miyamoto M, Rocha-Moreira RC, Freitas J, Erzinger FL, Lagos H. Necrose de mama relacionada ao uso de Warfarina. *J Vas Br* 2004; 3(1):52-4.
7. Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998; 57:233-37.
8. De Franzo AJ, Marasco P, Argenta LC. Warfarin-induced necrosis of the skin necrosis. *Ann Plast Surg* 1995; 34:203-8.
9. Parsi K, Younger I, Gallo J. Warfarin-induced skin necrosis associated with acquired protein C deficiency. *Australas J Dermatol* 2003; 44:57-61.
10. Ad-EL DD, Meirovitz A, Winberg A, Kongan L, Arieli D, Neuman A. Warfarin Skin necrosis: local and systemic factors. *Br J Plast Surg* 2000; 53:624-6.
11. McGehee WG, Klotz TA, Eptein DJ. Coumarin necrosis associated with hereditary protein C deficiency. *Ann Intern Med* 1984; 100:59-60.
12. Moll S. Warfarin-induced skin necrosis. *Br J Hematol* 2004; 126:628.
13. 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(1): 35-36.
14. Haremborg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M. Reacciones cutáneas a los anticoagulants. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:15-22.
15. Ng T Tillyer ML. Warfarin-induced skin necrosis associated with factor V Leiden and protein S deficiency. *Clin Lab Haematol* 2001; 23:261-4.
16. Schramm W, Spannagl M, Bauer A, Rosenberg D, et al. Treatment of coumarin-induced skin necrosis with a monoclonal antibody purified protein C concentrate. *Arch Dermatol* 1993 ;129:635.