

REVISIÓN

Anticoagulación y antiagregación en Dermatología

P. Bassas, R. Bartralot y V. García-Patos

Servicio de Dermatología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Resumen. Cada vez es mayor el número de pacientes que recibe tratamiento anticoagulante o antiagregante y que debe someterse a cirugía cutánea. Interrumpir estos tratamientos para prevenir el sangrado es una práctica habitual, extrapolada de las experiencias en cirugía ginecológica, torácica y abdominal. En este contexto, la suspensión de dichos tratamientos puede incrementar el riesgo de sufrir un evento tromboembólico. Realizamos una revisión sobre el manejo peroperatorio de los tratamientos anticoagulantes y antiagregantes, de las complicaciones acontecidas tras su suspensión, así como de sus efectos secundarios.

Palabras clave: anticoagulantes, warfarina, heparina, cirugía, ácido acetilsalicílico, sangrado.

ANTICOAGULATION AND ANTIPLATELET THERAPY IN DERMATOLOGY

Abstract. An increasing number of patients who are receiving anticoagulation or antiplatelet therapy require cutaneous surgery. Such pharmacotherapies are usually suspended based on experience in gynecologic, thoracic, and abdominal surgery. However, this practice may increase the risk of suffering a thromboembolic event. We review perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy, complications associated with suspending therapy, and side effects.

Key words: anticoagulants, warfarin, heparin, surgery, acetylsalicylic acid, bleeding.

Introducción

El uso de fármacos antiagregantes y anticoagulantes está cada vez más extendido entre pacientes que van a ser operados: entre un 1,5 y un 3,7% de los que se someten a cirugía cutánea sigue tratamiento anticoagulante con warfarina y se estima que un 25% toma ácido acetilsalicílico (AAS)¹. En pacientes tributarios de cirugía cutánea, el médico se encuentra ante el dilema de suspender o no dicho tratamiento, con el riesgo de incrementar la incidencia de fenómenos tromboembólicos. La importancia de esta decisión ha sido enfatizada recientemente por Schanbacher y Bennet², al observar a 2 pacientes que experimentaron accidentes vasculares cerebrales tromboembólicos una semana después de someterse a cirugía cutánea y tras haberse suspendido el tratamiento con warfarina entre 3 y 7 días antes de la intervención.

Esta decisión raramente depende del médico que ha prescrito el tratamiento antiagregante o anticoagulante, sino que la toma el cirujano, en base, habitualmente, a su

experiencia personal y no a la evidencia científica. Además, a menudo éste desconoce el grado de riesgo tromboembólico del paciente².

A pesar del elevado número de pacientes con tratamiento antiagregante o anticoagulante y del desconocimiento por parte del cirujano del motivo y el estado actual de la descoagulación del paciente, no existen estudios aleatorizados y a doble ciego que evalúen el riesgo de sangrado peroperatorio.

Kovich y Otley³ realizaron un sondeo entre los miembros del Colegio Americano de Cirugía de Mohs que mostró que el 80% de los cirujanos interrumpe el tratamiento con warfarina antes de la intervención, mientras que en el caso del AAS sólo lo hace el 26%.

A continuación distinguiremos entre tratamientos anticoagulantes y antiagregantes para analizar sus respectivas complicaciones e interacciones. Por último, revisaremos los efectos adversos más comunes que se asocian con estos fármacos.

Anticoagulantes

Entre las indicaciones para iniciar tratamiento anticoagulante se encuentran la prevención del tromboembolismo venoso, el tratamiento de la trombosis venosa profunda, la

Correspondencia:
Patricia Bassas Freixas.
Servicio de Dermatología. Hospital Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron 119-129.
08035 Barcelona. España.
patriciabassas@hotmail.com

Aceptado el 3 de abril de 2008.

Tabla 1. Niveles de anticoagulación en función del valor del INR

Valor INR	Nivel de anticoagulación
< 2	Bajo
2-3	Moderado
> 3	Alto

INR: *international normalized ratio*.

prevención primaria de la isquemia miocárdica, la isquemia aguda de miocardio, las prótesis valvulares cardíacas, la fibrilación auricular y las valvulopatías. La mayoría de estas enfermedades requieren mantener un *international normalized ratio* (INR) de entre 2 y 3. Niveles de INR superiores a 5 entrañan alto riesgo de sangrado mayor⁴. En los pacientes con un INR de 4 o más debería ajustarse el tratamiento anticoagulante antes de la cirugía.

Cumarínicos (warfarina y acenocumarol)

Los anticoagulantes cumarínicos (dicumarol y warfarina sódica) son derivados sintéticos de la 4-hidroxycumarina. Actúan inhibiendo la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Al mismo tiempo interfieren en la síntesis de las proteínas C y S. Su máximo efecto aparece a las 72-96 horas después de la administración oral, pero la respuesta varía ampliamente en función del paciente. Por ello, deben monitorizarse las dosis y el INR. Las complicaciones hemorrágicas aparecen horas o días después de la cirugía. El riesgo derivado de interrumpir la anticoagulación o disminuir la dosis varía en función de la enfermedad subyacente.

La interrupción o reducción de la dosis de warfarina debe empezar varios días antes de la intervención quirúrgica y reiniciarse el mismo día del acto quirúrgico⁵. Al interrumpir el tratamiento con warfarina se tarda 4 días en alcanzar un INR de 1,5 en la mayoría de los pacientes; con este valor se acepta que se puede realizar la cirugía de forma segura. Una vez reiniciada la anticoagulación oral se tarda dos días en alcanzar un INR de 2. Así pues, si se interrumpe la warfarina 4 días antes de la cirugía y se retoma inmediatamente después, los pacientes tendrán un INR infraterapéutico aproximadamente 2 días antes y después de la cirugía, estando parcialmente protegidos frente a eventos tromboembólicos⁶.

La monitorización de la anticoagulación oral por cumarínicos suele realizarse con el tiempo de protrombina (TP), que consiste en la medida del tiempo de aparición del coágulo de fibrina por activación del factor VII mediante un extracto de factor III de origen diverso, fosfolípidos y calcio iónico (tromboplastina). Debido a las diferencias en los

métodos de extracción y a la composición de los tejidos, las tromboplastinas obtenidas muestran propiedades procoagulantes muy diferentes. Esto hizo que se introdujera la razón (*ratio*) entre el valor en segundos obtenido en el plasma del paciente y el obtenido con un plasma, o lote de plasmas, reputado como «normal» (INR) (tabla 1). El TP se incrementa con el descenso de 3 de los 4 factores procoagulantes dependientes de la vitamina K (factores II, VII y X)⁵.

Hay que tener en cuenta que algunos fármacos pueden modificar la farmacodinamia de la warfarina, inhibiendo la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, incrementando su catabolismo o interfiriendo con otras vías de la hemostasis (tabla 2). Entre los medicamentos que aumentan el efecto anticoagulante de la warfarina destacan las cefalosporinas de segunda y tercera generación (inhiben la síntesis de vitamina K), la tiroxina (aumenta el metabolismo de los factores de la coagulación), el clofibrato, las dosis de salicilatos superiores a 1,5 g/día, el paracetamol y, en menor grado, la heparina⁵.

Además, ciertos fármacos como el AAS, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la penicilina en altas dosis y el moxalactam, cuando se administran asociados con la warfarina pueden incrementar el riesgo de sangrado al inhibir la función plaquetaria. A destacar el AAS, ya que su uso está muy extendido y tiene un efecto prolongado sobre la hemostasis. El riesgo de sangrado clínicamente importante aumenta en aquellos pacientes tratados con altas dosis de AAS y warfarina (INR 3-4). Otros fármacos como la eritromicina y algunos esteroides anabolizantes potencian el efecto anticoagulante de la warfarina a través de mecanismos desconocidos. Las sulfamidas y otros antibióticos de amplio espectro también potencian el efecto anticoagulante de este fármaco al disminuir la flora bacteriana y, por consiguiente, producir un déficit de vitamina K. Sin embargo, esto sólo ocurre en aquellos pacientes que siguen una dieta deficiente en vitamina K⁵.

Alcalay⁷ evaluó las complicaciones hemorrágicas intra y postoperatorias en 16 pacientes que seguían tratamiento con warfarina y que fueron sometidos a intervenciones cutáneas. Sus resultados indican que no existe un incremento del riesgo de sangrado peroperatorio en pacientes que son intervenidos de tumores cutáneos y que siguen tratamiento con warfarina cuyo INR oscila entre 2 y 3,5.

Otley et al⁸ publicaron un análisis retrospectivo de 653 pacientes, 26 en tratamiento con warfarina, que fueron controlados tras la cirugía para valorar las complicaciones hemorrágicas graves (hemorragia intra o postoperatoria de más de una hora de duración y no controlable con la presión, hematoma agudo, necrosis del injerto o del colgajo y dehiscencia de la sutura de más de 2 mm). El INR no fue determinado previamente a la cirugía. Sólo 1 de los 26 pacientes desarrolló una de estas complicaciones. La diferencia entre ambos grupos (tratados con warfarina frente a interrupción del tratamiento 3 días antes de la interven-

Tabla 2. Interacciones farmacológicas y alimentarias con la warfarina. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Potenciación	Inhibición	Sin efecto
I	Alcohol (en grandes dosis si hepatopatía concomitante), amiodarona, esteroides anabolizantes, clofibrato, cotrimoxazol, eritromicina, fluconazol, isoniazida, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol, sulfipirazona, sulfamidas	Barbitúricos, carbamacepina, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, rifampicina, sucralfato, alimentos con elevado contenido en vitamina K, elevada cantidad de aguacate	Alcohol, antiácidos, atenolol, bumetadina, enoxacina, famotidina, fluoxetina, ketorolaco, metoprolol, naproxeno, nizatidina, psyllium, ranitidina
II	Paracetamol, hidrato de cloro, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, disulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoína, tamoxifeno, tetraciclina, vacuna antigripal	Dicloxacilina	Ibuprofeno, ketoconazol
III	Ácido acetilsalicílico y salicilatos, disopiramida, fluorouracilo (5-FU), ifosfamida, ketoprofeno, lovastatina, metozalona, moricizina, ácido nalidíxico, norfloxacino, sulindac, tolmetina, salicilatos tópicos	Azatioprina, ciclosporina, etretinato, trazodona	
IV	Cefamandol, cefazolina, gemfibrozilo, heparina, indometacina, sulfisoxazol		Diltiazem, tabaco, vancomicina

Niveles de evidencia. I: fuerte evidencia a partir de al menos una revisión sistemática de múltiples ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados. II: fuerte evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado, con tamaño de la muestra adecuado y realizado en el entorno clínico apropiado. III: evidencia de ensayos clínicos bien diseñados sin aleatorización, cohortes pre y postratamiento, series temporales o estudios de casos y controles emparejados. IV: evidencia a partir de estudios no experimentales bien diseñados, realizados por más de un centro o grupo investigador. Adaptada de Kovich O y Otlej CC³.

ción) no fue estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que mantener la warfarina entraña un escaso riesgo de hematoma o sangrado grave en estos pacientes. Este mínimo riesgo de hemorragia es más asumible que el derivado de los accidentes tromboembólicos potencialmente relacionados con la interrupción de la anticoagulación.

Kargi et al⁹ realizaron un estudio prospectivo de 102 pacientes, 21 de los cuales tomaban warfarina y 37 AAS. Cinco pacientes con tratamiento anticoagulante oral tuvieron complicaciones (hematoma, hemorragia persistente, necrosis del injerto o infección de la herida), lo que resulta estadísticamente significativo respecto a los que no recibían ninguno de estos tratamientos. Concluyeron que no es necesario interrumpir la warfarina, pero que la hemostasia debe ser especialmente cuidadosa en estos pacientes.

Billingsley y Maloney¹⁰ realizaron un estudio prospectivo de 332 pacientes que fueron sometidos a cirugía de Mohs, 12 de los cuales estaban tomando warfarina. Cinco de los 12 pacientes tuvieron un sangrado intraquirúrgico excesivo, definido como aquel que tardaba más de 3 minutos en ser controlado. Con una buena hemostasia, no se observó sangrado en el periodo postoperatorio. Concluyeron que no es necesario suspender el tratamiento con warfarina en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos dermatológicos, pues no existen diferencias significativas respecto a las complicaciones hemorrágicas postoperatorias con el grupo control.

Ah-Weng et al¹¹ revisaron retrospectivamente 68 pacientes sometidos a cirugía cutánea menor sin interrumpir el tratamiento con warfarina. El INR, determinado antes de la intervención fue de 1,1 a 3,4 (media 2,5). No hubo casos de sangrado excesivo, hematoma, dehiscencia o necrosis. Los autores concluyen que la cirugía puede ser realizada de forma segura en estos pacientes y recomiendan determinar el INR previamente a la intervención para identificar a los individuos con mayor riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas por tener un INR anormalmente elevado.

Dixon et al¹² realizaron un estudio prospectivo para evaluar los factores de riesgo de sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a exéresis quirúrgica de tumores cutáneos. Se incluyeron 5,950 pacientes y en todos ellos se determinó el INR antes de la intervención quirúrgica. Sólo se interrumpió el tratamiento con warfarina o AAS en aquellos pacientes en los que el valor del INR era superior a 3. Concluyeron que eran factores independientes para presentar sangrado posquirúrgico la edad avanzada (mayor o igual a 67 años), el tratamiento concomitante con warfarina, la cirugía en la zona periauricular y la realización de injertos o colgajos. Además, la mayoría de las hemorragias posquirúrgicas no comprometieron la vida del paciente, y, sin embargo, la interrupción del tratamiento anticoagulante o antiagregante en pacientes con riesgo de presentar eventos tromboembólicos puede tener un desenlace fatal.

Tabla 3. Tipos de heparinas comercializados en España

Heparinas no fraccionadas	Heparinas de bajo peso molecular
Heparina cálcica	Enoxaparina sódica (Clexane®)
Heparina sódica	Dalteparina sódica (Fragmin®)
	Bemiparina (Afatinal®)
	Tinzaparina sódica (Innohep®)

El estudio más reciente es de Blasdale y Lawrence¹³. En él evaluaron la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes anticoagulados con warfarina que se sometían a intervenciones quirúrgicas cutáneas. El estudio era prospectivo y se incluyeron 65 pacientes que estaban en tratamiento con warfarina y 92 controles. Determinaron la incidencia de sangrado intra y postoperatorio en ambos grupos. Concluyeron que los pacientes en tratamiento con warfarina presentaban mayor riesgo de sangrado postoperatorio. Sin embargo, la gravedad de la hemorragia posquirúrgica no resultó ser proporcional al valor del INR prequirúrgico, por lo que su determinación no es una herramienta útil para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de hemorragia. Respecto al riesgo de sangrado intraoperatorio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Por ello sostienen que el tratamiento con warfarina no debería suspenderse antes de una intervención quirúrgica dermatológica. Sin embargo, recomiendan una buena planificación de la técnica quirúrgica, realizar una hemostasia meticulosa y el seguimiento posquirúrgico de los pacientes anticoagulados.

Los pacientes tratados con warfarina que precisan ser sometidos a cirugía mayor urgente, más allá de la cirugía dermatológica de rutina, se benefician del tratamiento con vitamina K, que reduce el INR hasta niveles aceptables en 24-36 horas, sin tener que administrar hemoderivados. Sin embargo, si el procedimiento quirúrgico es muy urgente, además deberá administrarse plasma fresco congelado (PFC)¹⁴. El PFC carece de plaquetas pero contiene todos los otros factores de la coagulación, incluyendo el factor V y el VIII. Su concentración de factores de la coagulación es similar a la de un volumen equivalente de plasma circulante en un sujeto normal. Habitualmente se necesitan grandes volúmenes de PFC para alcanzar niveles hemostáticos de los factores de coagulación disminuidos, ya que ninguno de ellos está concentrado. El riesgo de sobrecarga circulatoria es, por tanto, el factor limitante más importante de su uso como hemostático. Aquellos pacientes que presenten un elevado riesgo de sobrecarga circulatoria pueden beneficiarse del tratamiento con complejo de protrombina. Sin embargo, cabe recordar que todos estos hemoderivados conllevan el riesgo de transmisión parenteral de infeccio-

nes, por lo que deben reservarse para pacientes con sangrado grave o candidatos a cirugía mayor urgente¹⁴.

Heparinas

No existen estudios que evalúen la eficacia de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en intervenciones quirúrgicas de la piel. Los datos son contradictorios en lo que respecta a la cirugía cardiaca, donde algunos estudios demuestran un incremento del sangrado quirúrgico con este tipo de heparinas y otros no^{15,16}. El paso de anticoagulación oral a HBPM antes de una intervención quirúrgica minimiza el tiempo que el paciente está libre de anticoagulación y disminuye, por tanto, el riesgo de tromboembolismo. La HBPM ofrece una relación entre dosis y efecto más predecible que la heparina no fraccionada, no requiere controles del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y se administra por vía subcutánea (las heparinas no fraccionadas se usan por vía endovenosa y requieren la hospitalización del paciente)¹ (tabla 3).

Antiagregantes

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

El AAS actúa inhibiendo de forma permanente la actividad de la ciclooxigenasa y la síntesis de tromboxano A2 en las plaquetas, evitando la formación rápida de agregados plaquetarios en los vasos lesionados. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de padecer sangrado inmediato, pero no diferido. Esta inhibición dura los 7-10 días de vida de la plaqueta.

El AAS se prescribe para reducir el riesgo de infarto de miocardio y otros eventos cardiovasculares. Dado que su efecto es irreversible y perdura todo el tiempo de vida de la plaqueta, debería suspenderse 10 días antes de la cirugía para que haya un número suficiente de plaquetas con actividad normal de la ciclooxigenasa. El tratamiento podrá reiniciarse el día después de la intervención¹⁷.

Los AINE se prescriben por su efecto antiinflamatorio y analgésico. Producen una inhibición reversible de la ciclooxigenasa, por lo que su efecto tiene una duración limitada. Teóricamente, los AINE selectivos, que actúan sólo sobre la ciclooxigenasa 2, no deberían afectar a la función plaquetaria.

Como ocurre con la anticoagulación oral, se ha cuestionado la interrupción del AAS y otros AINE antes de intervenciones dermatológicas. A pesar de que su seguridad no ha sido evaluada en la cirugía cutánea, se ha demostrado que no incrementan el sangrado en cirugía ortopédica¹⁸.

Bartlett¹⁹ realizó un estudio con 119 pacientes; en una cohorte estaban aquellos en tratamiento con AAS y en la otra los controles. Sólo dos de los pacientes tratados con antiagregantes tuvieron complicaciones mayores (pérdida del injerto secundaria a hematoma y sangrado que requirió compresión manual). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones menores o mayores entre ambos grupos.

En el estudio retrospectivo realizado por Otley et al⁸, de los 653 pacientes incluidos, 286 estaban en tratamiento con AINE o AAS durante la intervención quirúrgica cutánea. Las complicaciones hemorrágicas observadas en el grupo que recibía antiagregantes no fueron estadísticamente significativas respecto a los controles. Así pues, aconsejan continuar el tratamiento con AAS o AINE durante la intervención.

Lawrence et al²⁰ también estudiaron las complicaciones hemorrágicas en los pacientes sometidos a cirugía dermatológica y en tratamiento con AAS o AINE. Los resultados fueron similares a los del grupo control, por lo que los autores recomiendan revisar el tiempo de sangrado 7 días antes de la cirugía, e interrumpir el tratamiento en los que tengan un tiempo de sangría elevado.

Del estudio realizado por Kargi et al⁹, comentado previamente, 37 pacientes tratados con AAS fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas cutáneas; ninguno de ellos tuvo complicaciones. Los autores concluyeron que los pacientes sometidos a cirugía dermatológica y en tratamiento antiagregante con AAS tienen un riesgo bajo de complicaciones mayores.

En el estudio realizado por Dixon et al¹², el tratamiento con AAS no conllevó un incremento en el riesgo de hemorragia.

Clopidogrel y ticlopidina

Ambos medicamentos inhiben la agregación plaquetaria inducida por el adenosín trifosfato (ATP). Su efecto aparece entre 24 y 48 horas tras su administración, siendo máximo a los 3-5 días.

La ticlopidina se usa para prevenir la trombosis durante la colocación de endoprótesis coronarias y ha demostrado ser equivalente al AAS en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Su uso se asocia con graves y, en ocasiones, fatales discrasias sanguíneas (neutropenia y aplasia de la médula ósea). El clopidogrel tiene un perfil farmacológico similar, es tan efectivo como el AAS en la prevención de eventos cardiovasculares tromboembólicos en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular, pero produce menos efectos secundarios²¹.

No existen estudios que evalúen las complicaciones hemorrágicas de estos fármacos tras la cirugía cutánea. Sin

embargo, parece razonable extrapolar a la ticlopidina y el clopidogrel las complicaciones y precauciones que deben seguirse con el AAS¹.

Efectos secundarios cutáneos de los anticoagulantes y antiagregantes

La piel es la diana más frecuente de las reacciones adversas medicamentosas. Un 3% de los pacientes ingresados presenta una reacción adversa cutánea medicamentosa durante el ingreso. Se pueden distinguir dos tipos de efectos secundarios cutáneos en función del inicio de las lesiones: agudos o crónicos. Las lesiones agudas suelen tratarse de «síndromes» más o menos específicos que, frecuentemente, son emergencias y deben ser diagnosticadas y tratadas rápidamente²². La patogenia puede estar en relación con la acción anticoagulante del fármaco o bien ser consecuencia de un mecanismo de hipersensibilidad. Cualquier fármaco, incluidos los descritos en este capítulo, puede ser responsable de exantema, pero además existen cuadros con entidad propia que se asocian típicamente con el uso de estos medicamentos.

Anticoagulantes cumarínicos

Existen diversas manifestaciones cutáneas derivadas del tratamiento con anticoagulantes orales: equimosis y púrpura, necrosis hemorrágica, erupciones máculo-papulosas ampollas, urticariformes y el síndrome de los dedos azules, entre otras (tabla 4)²³.

La necrosis cutánea por cumarínicos es un efecto secundario poco frecuente, con una prevalencia del 0,01-0,1%²⁴. Casi siempre ocurre en los primeros 10 días tras iniciarse el tratamiento, siendo la incidencia máxima entre el tercero y el sexto día. Sin embargo, se han descrito casos de inicio más tardío, hasta años después de empezar el tratamiento. La etiología podría deberse a desequilibrios entre el sistema anticoagulante-procoagulante, por un rápido descenso de la proteína C durante el tratamiento con cumarínicos^{24,25}. Como se ha comentado con anterioridad, los cumarínicos bloquean la síntesis de la proteína C, disminuyendo rápidamente su actividad. De hecho, los pacientes con déficit de proteínas C y S, factor V de Leiden, antitrombina III y anticoagulante lúpico tienen mayor riesgo de presentar este efecto secundario. Clínicamente se manifiesta en forma de placas eritematosas o hemorrágicas muy dolorosas, con posterior aparición de ampollas y evolución hacia necrosis del tejido celular subcutáneo (sobre todo en las zonas con abundante tejido adiposo como son las mamas, las caderas y los muslos). Esta complicación ha sido descrita con mayor frecuencia en mujeres obesas y mayores de 50 años que han recibido el tratamiento por

Tabla 4. Warfarina y efectos secundarios cutáneos

<i>Piel</i>
Abscesos
Púrpura acral
Erupciones ampollas
Equimosis y hematomas
Exantemas
Dermatitis exfoliativa
Hemorragia
<i>Livedo reticularis</i>
Necrosis
Prurito
Síndrome de los dedos azules
Púrpura
Ulceraciones
Urticaria
Vasculitis
<i>Pelo</i>
Alopecia
Otros
Gangrena
Hipersensibilidad
Hemorragia lingual
Ulceración oral

tromboflebitis o tromboembolismo pulmonar. En estudio histológico aparecen trombos fibrinoplaquetarios en las vénulas y arteriolas de la dermis profunda e hipodermis, además de un grado variable de hemorragia. El tratamiento requiere la suspensión del fármaco anticoagulante y en ocasiones puede administrarse PFC, vitamina K intravenosa o concentrado purificado de proteína C (este último en caso de déficit de esta proteína). Ocasionalmente se requieren desbridamiento quirúrgico, injertos y amputación²⁶.

Otro efecto secundario infrecuente es el síndrome de los dedos azules. Es más frecuente en hombres y aparece a las 3-8 semanas del inicio del tratamiento. Se caracteriza por la aparición súbita y bilateral de lesiones purpúricas en los dedos y caras laterales de los pies, que blanquean con la vitropresión. Puede persistir varios meses tras retirar el anticoagulante^{27,28}. Los exantemas papulosos por cumarínicos son muy poco frecuentes; hay pocos casos descri-

tos^{29,30}. Los exantemas urticariformes y las lesiones ampollas son excepcionales²⁴.

Heparina

Las mayores complicaciones del uso de heparinas son la hemorragia, la trombosis y la trombopenia. Las HBPM conllevan un menor riesgo de las mismas en comparación con las heparinas no fraccionadas. Todas ellas pueden causar efectos secundarios cutáneos con relativa gravedad y frecuencia (tablas 5 y 6)²³. Las reacciones alérgicas a la heparina son un efecto secundario poco frecuente: las que son consecuencia de un mecanismo de hipersensibilidad de tipo IV (celular) se manifiestan en forma de placas eritematosas pruriginosas, en ocasiones con vesículas y ampollas. Generalmente aparecen meses después de iniciarse el tratamiento, aunque existen casos con un periodo de latencia de 7-10 días. En pacientes que han sido previamente sensibilizados el periodo de latencia puede ser menor. Este cuadro deberá diferenciarse de la necrosis cutánea por heparina, en la que clínicamente aparecen lesiones hemorrágicas y necrosis cutánea en los sitios de inyección. Pueden verse afectados órganos internos e incluso ser letal²⁴. Existen casos descritos de necrosis cutánea por heparina asociada con un déficit funcional y cuantitativo de las proteínas S, C y anticuerpos antifosfolípido²⁸. Pueden aparecer lesiones a distancia, sobre todo en los muslos, el abdomen y las nalgas, especialmente en mujeres obesas y diabéticas. La mayoría de estos pacientes no presenta trombocitopenia o tromboembolismos asociados^{26,28}. Las lesiones pueden generalizarse si no se suspende el tratamiento³¹.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un síndrome que se define por una cifra de plaquetas inferior a 100.000/mm³ o un 50 % de descenso respecto al valor inicial, así como resistencia a la heparina o trombosis durante el tratamiento con ésta. Aparece en un 1-4 % de los pacientes tras 6-8 días de tratamiento. Es menos frecuente con las HBPM y en pacientes pediátricos. Se pueden distinguir dos tipos de TIH; en el primero se produce un descenso del número de plaquetas durante los primeros días de tratamiento. No ocurre por un mecanismo inmune, a diferencia del segundo tipo, en el que aparecen anticuerpos dirigidos contra el factor 4 plaquetario. El resultado es una plaquetopenia asociada con un estado de hipercoagulabilidad y el desarrollo de trombosis en los vasos de la piel y en otros órganos. Clínicamente aparecen placas hemorrágicas, en ocasiones ampollas, que rápidamente evolucionan hacia la necrosis. El tratamiento incluye el cese de la heparina y, en ocasiones, el inicio de tratamiento antiagregante^{24,32-34}.

También se han descrito exantemas máculo-papulosos generalizados, en ocasiones ampollas, exantemas febriles (DRESS [*drug reaction with eosinophilia and systemic*

Tabla 5. Heparina y efectos secundarios cutáneos

<i>Piel</i>
Reacciones alérgicas
Angioedema
Síndrome de Baboon
Equimosis
Eritema
Exantemas
Exantema fijo pigmentario
Hemorragia
<i>Livedo reticularis</i>
Necrosis cutánea
Edema acral
Púrpura
Prurito
Petequias
Escleredema
Necrólisis epidérmica tóxica
Ulceración
Urticaria
Vasculitis
Eccemas
Induración
Necrosis en puntos de inyección
<i>Pelo</i>
Alopecia
<i>Uñas</i>
Alteración de la pigmentación
<i>Otros</i>
Reacciones anafilácticas
Gingivitis
Hipersensibilidad

symptoms]), síndrome de Lyell y exantemas en zonas de flexuras³⁵.

El prurito palmoplantar que se ha observado tras la administración subcutánea o intravenosa de heparina está mediado por un mecanismo de hipersensibilidad inmediateo y probablemente es una reacción frente a contaminantes y conservantes (proteínas de origen animal). Las reacciones inmediatas mediadas por inmunoglobulina E son muy raras²⁴.

Tabla 6. Heparinas de bajo peso molecular y efectos secundarios cutáneos

<i>Enoxaparina</i>
Angioedema
Equimosis
Edema
Eritema
Exantemas
Necrosis
Edema acral
Prurito
Púrpura
Urticaria
Erupciones vesiculosas
Exantema máculo-papuloso eritematoso
Reacciones anafilácticas
Necrosis grasa
Hipersensibilidad
Eritema, hematoma, placas infiltradas, necrosis en zona de inyección
<i>Dalteparina</i>
Reacciones alérgicas
Erupciones ampollosas
Exantema
Necrosis
Prurito
Alopecia
Reacciones anafilácticas
Hematoma, prurito, edema en zonas de inyección
<i>Tinzaparina</i>
Abscesos
Reacciones alérgicas
Angioedema
Erupciones ampollosas
Celulitis
Equimosis
Exantemas
Necrosis
Prurito
Púrpura
Urticaria
Alopecia
Reacciones anafilácticas
Hipersensibilidad
Hematoma, hemorragia en zonas de inyección

Recientemente, Komericki et al³¹ han descrito un caso de pustulosis exantemática aguda generalizada por dalteparina. Este cuadro generalmente es un efecto secundario del tratamiento con fármacos antiinfecciosos²⁹.

Ácido acetilsalicílico

Se han descrito múltiples efectos secundarios cutáneos, algunos de ellos derivados de su efecto antiagregante (por ejemplo, sangrado, hematomas, equimosis) y otros idiosincráticos (no relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa y dosis independientes). Los más frecuentes son los exantemas, la urticaria, el angioedema y la púrpura. Sin embargo, también se han descrito, con menor frecuencia, casos de exantema fijo medicamentoso, eritema nodoso, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis, prurito, erupciones liquenoides, psoriasis pustulosa, parapsoriasis, petequias, pustulosis exantemática aguda generalizada, enfermedades ampollas (dermatitis herpetiforme y pénfigo) y síndrome de hipersensibilidad²³. Este síndrome se caracteriza por la existencia de una erupción cutánea, fiebre, adenopatías, afectación visceral (generalmente hepatitis) y alteraciones analíticas (eosinofilia y linfocitosis atípica), que aparecen tras 2-6 semanas de iniciarse un nuevo fármaco.

Clopidogrel

Como cualquier fármaco, el clopidogrel puede ser responsable de reacciones alérgicas, cuya incidencia se estima entre un 1 y un 2,5 %²³. Existen pocos estudios sobre los efectos secundarios cutáneos del clopidogrel. En el estudio CAPRIE (*Clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischemic events*) se comparó la eficacia del tratamiento con clopidogrel frente al AAS en pacientes con riesgo de padecer infarto agudo de miocardio, accidente cerebral vascular isquémico y vasculopatía isquémica. La frecuencia de exantema grave fue más elevada en los pacientes tratados con clopidogrel. Sin embargo, las características clínicas de estas erupciones no han sido bien definidas³⁶. Existen casos descritos de trombocitopenia asociada con lesiones purpúricas. Suele ocurrir en las primeras dos semanas de iniciarse el tratamiento. La supervivencia es alta cuando se realiza de forma precoz el diagnóstico, la suspensión del fármaco y el tratamiento con plasmaféresis³⁷. Meissner et al³⁸ han descrito recientemente una paciente que desarrolló una psoriasis pustulosa inducida por clopidogrel, por lo que recomiendan añadir este fármaco a la lista de medicamentos que pueden inducir o exacerbar una psoriasis. Dogra y Kanwar³⁹ describieron recientemente el primer caso de erupción liquenoide fotosensible en una paciente tratada con este fármaco. Además, destacaron que probablemente

los efectos secundarios cutáneos del clopidogrel están infradiagnosticados, dado que suelen ser leves y la mayoría no requieren la suspensión del fármaco. Existen pocos casos descritos de síndrome de hipersensibilidad y toxicodermia asociados con este fármaco^{40,41}.

Ticlopidina

Las manifestaciones cutáneas de la ticlopidina varían, dependiendo de las series, entre el 1 y el 14 %. Hasta en un 3-4 % de los casos estas manifestaciones obligan a suspender el fármaco debido a su gravedad⁴². El efecto secundario cutáneo más frecuente es la urticaria o el exantema máculo-papuloso, pruriginoso, que suele afectar al tronco y ocasionalmente se extiende a las extremidades. Éste suele aparecer durante las primeras dos semanas de tratamiento^{43,44}. Se han descrito otras lesiones cutáneas asociadas con este fármaco tales como exantema fijo pigmentario⁴⁵, toxicodermias⁴⁶, erupciones urticariformes⁴⁷, eritema multiforme⁴⁷, erupciones máculo-papulosas⁴⁷, eritromelalgia⁴⁷, eritema facial, vasculitis⁴² y liquen plano cutáneo⁴⁸.

La ticlopidina también es responsable de púrpura trombótica trombocitopénica, que suele aparecer a las pocas semanas de iniciarse el tratamiento y se trata de un efecto secundario a una trombosis plaquetaria microvascular de mecanismo desconocido. Se caracteriza por la existencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fiebre, síntomas neurológicos y fracaso renal. Desde el punto de vista cutáneo pueden aparecer placas purpúricas⁴⁹. La mortalidad es de hasta el 33 %⁵⁰.

Conclusiones

En la literatura revisada no hemos hallado evidencia de la necesidad de interrumpir el tratamiento anticoagulante o antiagregante antes de las intervenciones cutáneas.

En pacientes que toman anticoagulantes sería recomendable determinar el INR antes de la intervención cuando ésta conlleva un elevado riesgo de sangrado, bien por la técnica quirúrgica (exéresis amplia, injertos, colgajos o necesidad de anestesia general) o porque la zona operada tiene más riesgo de sangrado (cara o cuero cabelludo).

Además, en función de la patología de base debería valorarse la relación entre el riesgo tromboembólico si se suspende el tratamiento y el beneficio de un acto quirúrgico y un postoperatorio con menor riesgo de sangrado.

Adenda

J. Thachil et al⁵¹ han publicado recientemente una revisión sobre el manejo quirúrgico de los pacientes anticoagulados

o antiagregados. Concluyen que la cirugía dermatológica entraña un bajo riesgo de sangrado, por lo que no se debe interrumpir el tratamiento anticoagulante. Si el INR está anormalmente elevado, deberá normalizarse antes de la cirugía.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Khalifeh M, Redett R. The management of patients on anticoagulants prior to cutaneous surgery: case report of a thromboembolic complication, review of the literature, and evidence-based recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:110-7.
- Schanbacher CF, Bennet RG. Postoperative stroke after stopping warfarin for cutaneous surgery. *Dermatol Surg.* 2000;26:785-9.
- Kovich O, Otle CC. Perioperative management of anticoagulants and platelet inhibitors for cutaneous surgery: a survey of current practice. *Dermatol Surg.* 2002;28:513-7.
- Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg.* 2004;30:1091-4.
- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001;119:8S-21S.
- Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997;22:506-11.
- Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg.* 2001;27:756-8.
- Otle CC, Fewkes JL, Frank W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol.* 1996;132:161-6.
- Kargi E, Babucco U, Hosnuter M, Babucco B, Altinyazar C. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesth Plast Surg.* 2002;26:483-5.
- Billingsley EM, Maloney ME. Intraoperative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory agents: a prospective study. *Dermatol Surg.* 1997;23:381-5.
- Ah-Weng A, Natarajan S, Velangi S, Langtry JAA. Perioperative monitoring of warfarin in cutaneous surgery. *Br J Dermatol.* 2003;149:386-9.
- Dixon AJ, Dixon MP, Dixon JB. Bleeding complications in skin cancer surgery are associated with warfarin but not aspirin therapy. *Br J Surg.* 2007;94:1356-60.
- Blasdale C, Lawrence CM. Postoperative bleeding and warfarin. *Br J Dermatol.* 2008;158:522-6.
- Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2001;77:81-7.
- Kincaid EH, Monroe ML, Saliba DL, Kon ND, Byerly WG, Reichert MG. Effects of perioperative enoxaparin versus unfractionated heparin on bleeding indices in patients undergoing coronary artery by-pass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:124-8.
- Medalion B, Frenkel G, Patachenko P, Hauptman E, Sasson L, Schachner A. Preoperative use of enoxaparin is not a risk factor for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1875-9.
- Stables G, Lawrence CM. Management of patients taking anticoagulant, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory and other anti-platelet drugs undergoing dermatological surgery. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:432-5.
- Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofly D, Moric M, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2411-8.
- Bartlett GR. Does aspirin affect outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg.* 2001;54:214-6.
- Lawrence C, Sakuntabhai A, Tiling-Grosse S. Effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on bleeding complications in dermatological surgery patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:988-92.
- Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation.* 1999;100:1667-72.
- Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf.* 2007;30:1011-30.
- Litt JZ. Drug eruption reference manual. 10th ed. London: Taylor and Francis; 2004. p. 123, 238-9, 483, 519-20.
- Birchner AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy.* 2006;61:1432-40.
- Valdivielso M, Longo I, Lecona M, Lázaro P. Cutaneous necrosis induced by acenocumarol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:211-5.
- Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol.* 1998;57:233-7.
- Talmadge DB, Spyropoulos AC. Purple toes syndrome associated with warfarin therapy in a patient with antiphospholipid syndrome. *Pharmacotherapy.* 2003;23:674-7.
- Soisson AP, Vu KK, Brittain PC, Chamales I. An unusual cutaneous reaction to anticoagulant therapy. *Mil Med.* 1994;159:252-3.
- Kruis-de Vries MH, Stricker BH, Coenraads PJ, Nater JP. Maculopapular rash due to coumarin derivatives. *Dermatologica.* 1989;178:109-11.
- Anthony SJ, Krick SK, Mehta PM. Unusual cutaneous adverse reaction to warfarin therapy. *South Med J.* 1993;86:1413-4.
- Komericki P, Grims R, Kränke B, Aberer W. Acute generalized exanthematous pustulosis from dalteparin. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:718-21.
- Mureebe L, Silver D. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and management. *Vasc Endovascular Surg.* 2002;36:163-70.
- Toll A, Gallardo F, Abella E, Fontcuberta J, Barranco C, Pujol RM. Low-molecular-weight heparin-induced skin necrosis: a potential association with pre-existent hypercoagulable states. *Int J Dermatol.* 2005;44:964-6.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Annu Rev Med.* 1999;50:129-47.
- Jappe U, Gollnick H. [Allergy to heparin, heparinoids, and recombinant hirudin. Diagnostic and therapeutic alternatives]. *Hautarzt.* 1999;50:406.

36. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
37. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Auerbach A, Raisch DW, Kim B, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke*. 2004;35:533-7.
38. Meissner M, Beier C, Wolter M, Kaufmann R, Gille J. Suberythrodermic pustular psoriasis induced by clopidogrel. *Br J Dermatol*. 2006;155:627-44.
39. Dogra S, Kanwar AJ. Clopidogrel bisulphate-induced photosensitive lichenoid eruption: first report. *Br J Dermatol*. 2003;148:609-10.
40. Comert A, Akgun S, Civelek A, Kavala M, Sarigül S, Yildirim T, et al. Clopidogrel-induced hypersensitivity syndrome associated with febrile pancytopenia. *Int J Dermatol*. 2005;44:882-4.
41. Doogue MP, Begg EJ, Bridgman P. Clopidogrel hypersensitivity syndrome with rash, fever, and neutropenia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1368-70.
42. Pintor E, Sanmartín M, Azcona L, Hernández R, Fernández-Cruz A, Macaya C. Vasculitis leucocitoclástica en relación con ticlopidina. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:114-6.
43. Whetsel TR, Bell DM. Rash in patients receiving ticlopidine after coronary stent placement. *Pharmacotherapy*. 1999;19:228-31.
44. Fukushima K, Kobayashi Y, Okuno T, Nakamura Y, Sakakibara M, Nakayama T, et al. Incidence of side-effects of ticlopidine after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J*. 2007;617-9.
45. García CM, Carmena R, García R, Berges P, Camacho E, Cotter MP, et al. Fixed drug eruption from ticlopidine, with positive lesional patch test. *Contact Dermatitis*. 2001;44:40-1.
46. His DH, Mock DJ, Rocco TA. Toxic erythroderma due to ticlopidine. *N Engl J Med*. 1999;340:1212.
47. Yosipovitz G, Rechavia E, Feinmesser M, David M. Adverse cutaneous reactions to ticlopidine in patients with coronary stents. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:473-6.
48. Kurokawa I, Umehara M, Nishijima S. Lichen planus-type drug eruption resulting from ticlopidine. *Int J Dermatol*. 2005;44:437-8.
49. Fabris F, Luzzatto G, Sartori MT, Zanella I. A paradoxical side-effect of antiaggregating treatment with ticlopidine: the Moschowitz syndrome. *Haematologica*. 1999;84:760-2.
50. Bennet CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dor K, Yarnold RD, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med*. 1998;128:541-4.
51. Thachil J, Gatt A, Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surg*. 2008;95:1437-48.