

Warfarin desensitization. A case report

Desensibilización a warfarina. Reporte de caso

Fernando Steven Fuentes-Abreu,¹ Juan Camilo Ardila-Herrera,¹ María Raigosa²

Abstract

Background: Warfarin is an oral anticoagulant which is widely used in the prevention and treatment of thromboembolic events, to which multiple adverse effects are attributed; nevertheless, descriptions of hypersensitivity reactions to this medication are rare.

Case report: A 59-year-old patient with a history of mesenteric thrombosis, who had previously received long-term treatment with warfarin. Upon discontinuation of the medication, the patient experienced a recurrence of thrombosis at a hepatosplenic level, with a subsequent hypersensitivity reaction upon administration of the coumarin. It was decided that treatment with warfarin should be continued as it was considered the best therapeutic option, which is why a rapid desensitization protocol was carried out.

Conclusion: Hypersensitivity reactions to warfarin are rare; we propose the option of a desensitization protocol for patients who require this medication as long as the clinical benefit is considered greater than the reaction.

Key words: Allergy; Desensitization; Hypersensitivity; Warfarin

Este artículo debe citarse como: Fuentes-Abreu FS, Ardila-Herrera JC, Raigosa M. Desensibilización a warfarina. Reporte de caso. Rev Alerg Mex. 2021;68(1):80-83

ORCID

Fernando Steven Fuentes-Abreu, 0000-0002-2141-4160; Juan Camilo Ardila-Herrera, 0000-0002-4520-7975; María Raigosa, 0000-0003-4309-8506

¹Universidad de Antioquia, Programa de Alergología Clínica, Medellín, Colombia

²Hospital Universitario San Vicente Fundación, Servicio de Alergología Clínica, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Fernando Steven Fuentes-Abreu. stevenabreu8@hotmail.com

Recibido: 2021-01-07

Aceptado: 2021-03-28

DOI: 10.29262/ram.v68i1.855



Resumen

Antecedentes: La warfarina es un anticoagulante oral ampliamente utilizado en la prevención y tratamiento de patologías tromboembólicas, a la cual se le atribuyen múltiples efectos adversos; no obstante, las descripciones de reacciones de hipersensibilidad son infrecuentes con este medicamento.

Caso clínico: Paciente de 59 años, con antecedente de trombosis mesentérica, quien previamente recibió tratamiento prolongado con warfarina. Al suspender el medicamento, el paciente presentó recurrencia de trombosis a nivel hepatoesplénico y al reiniciar el cumarínico mostró reacción de hipersensibilidad. Se decidió continuar el tratamiento con warfarina por considerar que se trataba de la mejor opción terapéutica, motivo por el cual se realizó protocolo de desensibilización rápida.

Conclusión: Las reacciones de hipersensibilidad con warfarina son infrecuentes; planteamos la opción de protocolo de desensibilización en pacientes que ameriten este medicamento cuando se considere mayor el beneficio clínico.

Palabras clave: Alergia; Desensibilización; Hipersensibilidad; Warfarina

Antecedentes

La warfarina es un anticoagulante que evita la actividad de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K; su principal efecto antitrombótico está relacionado con la disminución de la protrombina, fundamental para la generación de trombina, modulador principal en la formación de coágulos.¹

La warfarina es el anticoagulante oral más distribuido en el mundo. Su uso abarca múltiples patologías, tanto profilácticamente como en el tratamiento. Entre sus usos resalta la prevención primaria y secundaria de la tromboembolia venosa y del accidente cerebrovascular, la prevención de la embolia sistémica en pacientes con prótesis valvulares cardíacas y fibrilación auricular, entre otras.²

Si bien es cierto que la warfarina ofrece múltiples beneficios clínicos y económicos, es un medicamento que presenta potenciales efectos adversos, en su mayoría derivados de su estrecho margen terapéutico, con manifestaciones hemorrágicas como principal efecto no deseado.³ Dentro del espectro de efectos adversos de la warfarina, las lesiones en la piel cobran relevancia dado su importancia clínica y gravedad; se han descrito reacciones de hipersensibilidad y efectos adversos que van desde petequias, equimosis y exantemas maculopapulares pruriginosos, hasta lesiones urticariales, necrosis de la piel y eritrodermias.^{4,5}

A continuación, se describe el caso de un paciente que presentó una reacción de hipersensibili-

dad a la warfarina, quien fue sometido a un protocolo de desensibilización en forma exitosa.

Caso clínico

Hombre de 59 años, con antecedente familiar de episodios trombóticos en la madre y el hermano, así como antecedente personal de trombosis mesentérica dos años atrás, quien recibía warfarina, la cual suspendió voluntariamente a pesar de no reportar efectos adversos. Acudió al servicio de urgencias por dolor abdominal de inicio súbito, que no mejoraba con analgesia oral. Al ingreso, en el examen físico manifestó dolor a la palpación del mesogastrio, sin signos de irritación peritoneal.

Se realizó angiogramografía computarizada de abdomen en virtud de sus antecedentes, con la que se observó evidencia de trombosis aguda de la confluencia portoesplénica y de la porta izquierda, con extensión parcial a la vena esplénica, vena hemorroidal y venas cólicas derechas; se inició manejo intrahospitalario con dipirona y enoxaparina. Posteriormente, se inició tratamiento puente con 10 mg de warfarina por día hasta lograr INR terapéutico.

Durante el tercer día de hospitalización, el paciente presentó múltiples lesiones en piel tipo máculas y pápulas eritematosas y pruriginosas, que se extendían desde la región periumbilical hasta el tercio medio de los muslos, sin otros hallazgos. En la interconsulta con el servicio de dermatología se estableció probable reacción adversa a dipirona o

enoxaparina, por lo cual se suspendieron estos medicamentos; sin embargo, 20 minutos después de recibir nuevamente la warfarina, reaparecieron las lesiones previamente descritas, con lo que se confirmó hipersensibilidad inmediata a este medicamento. Por lo anterior, se restringió el empleo de cumarínicos y en el hospital se continuó con la administración de enoxaparina.

Durante la estancia hospitalaria, se sospechó trombofilia hereditaria por mutación del *JAK2*; en el servicio de medicina interna se consideró que la warfarina tenía mayor beneficio terapéutico, por lo que se solicitó valoración por parte del servicio de alergología. Se decidió realizar protocolo de desensibilización de 10 pasos (Cuadro 1), con una dosis acumulada de 10 mg de warfarina, con sus respectivas diluciones (Cuadro 2), para posterior descenso gradual, de acuerdo con el INR. Durante el protocolo no se presentaron reacciones adversas inmediatas. El paciente fue dado de alta siete días después de la desensibilización, con una dosis de 30 mg semanales de warfarina, sin que presentara reacciones adversas de tipo tardío. En forma ambulatoria se continuaron los estudios de la trombofilia.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con sospecha clínica de trombofilia hereditaria, en el cual se consideró un protocolo de desensibilización rápida a

warfarina debido a las características de la enfermedad que presentaba. La warfarina se ofrece como la mejor opción terapéutica a largo tiempo por el favorable desenlace clínico, la evidencia científica que respalda su uso y la adherencia terapéutica por parte de los pacientes.⁶

La hipersensibilidad a la warfarina es infrecuente; si bien existen reportes de caso que indican reacciones de este tipo, sin embargo, son informes aislados, por lo cual no se conoce la prevalencia real de la misma.^{7,8}

Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por warfarina en la piel se caracterizan por exantema maculopapular variable y muy pruriginoso, que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo; también se han descrito lesiones urticariales que aparecen minutos después de su consumo y desaparecen al suspender el mismo.⁹

El paciente descrito presentó una reacción cutánea posterior a la ingesta de warfarina como fármaco causal, lo cual por temporalidad acercó al diagnóstico clínico, a pesar del consumo de otros medicamentos asociados más frecuentemente con reacciones de hipersensibilidad. Se sospecha que el paciente pudo sensibilizarse a la warfarina al haber recibido un curso previo por tiempo prolongado del mismo fármaco, como se ha descrito con los antibióticos.

Actualmente no existe literatura que indique un mecanismo fisiopatológico que aclare la etiología de estos eventos, lo cual conlleva a desconocimiento de los mismos y a un vacío en su tratamiento; se necesitan revisiones detalladas al respecto con el fin de profundizar en el estudio de dicha entidad.

El protocolo de desensibilización rápida a la warfarina surge como una posibilidad terapéutica en los pacientes evaluados individualmente que cumplan ciertas características clínicas definidas y en los cuales la warfarina sea el único tratamiento posible

Cuadro 1. Protocolo de 10 pasos para desensibilización a warfarina

Pasos	Dilución	mL	mg	Dosis acumulada
1	1	0.5	0.0050	0.005
2	1	1.25	0.0125	0.0175
3	1	2.5	0.0250	0.0425
4	1	5	0.0500	0.0925
5	2	1.25	0.1250	0.2175
6	2	2.5	0.2500	0.4675
7	2	5	0.5000	0.9675
8	2	10	1.0000	1.9675
9	3	5	2.5000	4.4675
10	3	10.5	5.000	10

Cuadro 2. Diluciones de warfarina para obtener una dosis acumulada de 10 mg en un protocolo de desensibilización

Dilución	Suero (mL)	Dosis (mg)	Concentración
1	10	0.10	0.0100
2	10	1.00	0.1000
3	20	10.00	0.5000

o que brinde mayores beneficios clínicos; en nuestro conocimiento, solo se ha descrito un caso de desensibilización rápida con warfarina en un paciente con anafilaxia.¹⁰

Nuestro paciente representa el ejemplo de un candidato ideal para un protocolo de desensibili-

zación rápida, al padecer una patología en la cual la warfarina es la opción de primera línea en trombofilia hereditaria, con mejor perfil de morbimortalidad, costo efectividad y adherencia, además de contar con el antecedente de adecuada respuesta clínica y sin efectos secundarios relevantes.

Referencias

1. Mega J, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015;386(9990):281-291. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60243-4
2. Jacons LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin*. 2008;26(2):157-167. DOI: 10.1016/j.ccl.2007.12.010
3. Gross CP, Vogel EW, Dhond AJ, Marple CB, Edwards RA, Hauch O et al. Factors influencing physicians' reported use of anticoagulation therapy in nonvalvular atrial fibrillation: a cross-sectional survey. *Clin Ther*. 2003;25(6):1750-1764. DOI: 10.1016/s0149-2918(03)80167-4
4. Gallerani M, Manfredini R, Moratelli S. Non-haemorrhagic adverse reactions of oral anticoagulant therapy. *Int J Cardiol*. 1995;49(1):1-7. DOI: 10.1016/0167-5273(95)02279-6
5. Rowe C, Robertson I, James D, McMeniman E. Warfarin-induced erythroderma. *Australas J Dermatol*. 2015;56(1):15-17. DOI: 10.1111/ajd.12140
6. Skelley JW, White CW, Thomason AR. The use of direct oral anticoagulants in inherited thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):24-30. DOI: 10.1007/s11239-016-1428-2
7. Kwong P, Roberts P, Prescott M, Tikoff G. Dermatitis induced by warfarin. *JAMA*. 1978;239(18):1884-1885. DOI: 10.1001/jama.1978.03280450056027
8. Sheps S, Gifford RW. Urticaria after administration of warfarin sodium. *Am J Cardiol*. 1959;3(1):118-120. DOI: 10.1016/0002-9149(59)90403-5
9. Vu T, Gooderham M. Adverse drug reactions and cutaneous manifestations associated with anticoagulation. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):540-550. DOI: 10.1177/1203475417716364
10. Jameson T, Siri D. Induction of tolerance to warfarin after anaphylaxis with a desensitization protocol. *Cardiology*. 2010;115(3):174-175. DOI: 10.1159/000275922