



DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2900

Purpura de henocho schlein relacionada con uso de rivaroxaban un evento adverso infrecuente y de mecanismos aun desconocidos, descripcion de un caso

Juan Sebastián Theran león

Jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en medicina interna. Universidad de los Andes, Bucaramanga

Jhurgen Rolanlly Robles

Jhurgen2401@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2224-9205>

Medico general UDES-Bucaramanga, Colombia

Juan Ariel Torres Liñan

juant9373@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0434-8437>

Medico general UDES-Bucaramanga, Colombia

Melissa Julieth Aguas Cantillo

Melissaaguas05@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-9428-247X>

Medico general UDES-Bucaramanga, Colombia

Correspondencia: Jtheran554@unab.edu.co

Artículo recibido: 28 abril 2022. Aceptado para publicación: 15 mayo 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están

disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) .

Como citar: Theran león, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Rolanlly Robles, J., Torres Liñan, J. A., & Aguas Cantillo, M. J. (2022). Purpura de henocho schlein relacionada con uso de rivaroxaban un evento adverso infrecuente y de mecanismos aun desconocidos, descripcion de un caso. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(3), 4637-4646. DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2900

RESUMEN

Introducción: Rivaroxabán es un novedoso anticoagulante oral de acción directa (DOAC) que se utiliza tanto para el tratamiento como para la prevención de enfermedades tromboembólicas. Debido al mecanismo de acción; el efecto secundario más común se puede observar con hemorragia. Aquí informamos que una paciente con trombosis venosa profunda de los miembros inferiores quien presentó una Purpura de Henoch Scholein, mientras tomaba rivaroxabán.

Caso clínico: Paciente femenina de la VII decada de la vida, se le administró rivaroxabán, luego de intolerancia a warfarina. En el día 4 de la primera semana de tratamiento, el paciente ingresó al servicio de urgencias con sangrado de la mucosa oral y manchas petequiales. El paciente fue diagnosticado de Purpura de Henoch Scholein debido al uso de rivaroxabán, luego de descartarse la mayoría de las posibilidades. Después de interrumpir el tratamiento con rivaroxabán, los síntomas hemorrágicos del paciente remitieron, los síntomas se resolvieron por completo y desaparecieron las petequias. La paciente se encuentra controlada tras la omisión del tratamiento y resolvió el cuadro clínico totalmente.

Conclusión: Hasta el momento son muy escasos los reportes de este tipo al tomar anticoagulantes orales directos. Además de los conocidos efectos secundarios del tratamiento con rivaroxabán, se debe tener en cuenta que también se puede desarrollar trombocitopenia. La escala de probabilidad de reacción adversa a medicamentos de Naranjo calculada fue de 7 puntos. (causa probable de la Purpura de la paciente).

Palabras clave: *anticoagulante; efectos secundarios; purpura.*

Henoch Scholein purpura related to rivaroxaban use an infrequent adverse event of unknown mechanism, case description

ABSTRACT

Introduction: Rivaroxaban is a novel direct-acting oral anticoagulant (DOAC) that is used both for the treatment and prevention of thromboembolic diseases. Due to the mechanism of action; the most common side effect can be seen with bleeding. Here we report that a patient with deep vein thrombosis of the lower limbs who presented Henoch Scholein Purpura while taking rivaroxaban.

Clinical case: Female patient of the VII decade of life, was administered rivaroxaban, after intolerance to warfarin. On day 4 of the first week of treatment, the patient was admitted to the emergency department with bleeding from the oral mucosa and petechial spots. The patient was diagnosed with Henoch Scholein Purpura due to the use of rivaroxaban, after ruling out most of the possibilities. After stopping rivaroxaban treatment, the patient's bleeding symptoms subsided, the symptoms resolved completely, and her petechiae disappeared. The patient is controlled after the omission of the treatment and completely resolved the clinical picture.

Conclusion: So far there are very few reports of this type when taking direct oral anticoagulants. In addition to the known side effects of rivaroxaban treatment, it should be noted that thrombocytopenia may also develop. The Naranjo scale of probability of adverse drug reaction calculated was 7 points. (probable cause of the patient's Purpura).

Keywords: *anticoagulants; secondary effect; purpura.*

INTRODUCCIÓN

Rivaroxabán fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como un nuevo anticoagulante oral que inhibe la cascada de coagulación intrínseca y extrínseca al actuar sobre el factor Xa (Bondarenko, Curti, Montana, Rathelot, & Vanelle, 2013). Se utiliza para tratar complicaciones tromboembólicas en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, para tratar y prevenir la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) y como profilaxis en cirugía de rodilla y cadera.

Debido al mecanismo de acción, los efectos secundarios más comunes están relacionados con la hemorragia. Sin embargo, también se han informado algunos efectos adversos no relacionados con la hemorragia, como niveles elevados de transaminasas, reacciones de hipersensibilidad, vasculitis leucocitoclástica y pérdida de cabello (Christopoulou, Filippatos, & Elisaf, 2017). Aquí se informa el caso de una paciente con Purpura de Henoch Schlein, mientras tomaba rivaroxabán.

METODOLOGÍA

Paciente mujer de la VII década de la vida hipertensa y con enfermedad coronaria que tomaba medicación anti isquémica y había sido diagnosticada de trombosis venosa profunda, hacía 4 días iniciaba rivaroxaban como tratamiento anticoagulante por intolerancia a la warfarina en episodio previo. Durante el seguimiento, la paciente presentó sangrados ocasionales de mucosas superficiales, pero se continuó con el tratamiento. El tiempo de protrombina y los valores de INR no se encontraron elevados y todos los demás valores de hemograma completo, pruebas de función renal y hepática no presentaron alteraciones, se inició rivoraxabán a la dosis de 20 mg/día.

El día 4 de rivaroxabán, la paciente ingresó en el Servicio de Urgencias (SU) con sangrado de la mucosa oral y manchas petequiales en las extremidades inferiores asociado a dolores articulares intensos y abdominales. En los exámenes de sangre, el recuento de glóbulos blancos (WBC), la hemoglobina y el recuento de plaquetas fueron normales. Los electrolitos séricos, las pruebas de función renal y hepática fueron normales. El panel de coagulación de tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial fue normal y el frotis periférico no monstruo alteraciones, se deja hospitalizada con un prediagnóstico de púrpura.

Inmediatamente se inició metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día. En la evaluación de la trombocitopenia, el panel TORCH, pruebas de enfermedades vasculares del colágeno,

serología para VIH, helicobacter pylori y VHB/VHC fueron negativos. Se realizó una ecografía abdominal (USG) y se observó que el tamaño del bazo era normal. No se observaron masas ni adenopatías en la ecografía cervical, axilar, inguinal y abdominal.

Se suspendió el rivaroxabán porque se pensó que la trombocitopenia estaba relacionada con el fármaco, y como había indicación de anticoagulación, se decidió el tratamiento con enoxaparina 1 mg kg cada 12 horas.

Después de que rivaroxabán fuera discontinuado, las quejas de sangrado del paciente retrocedieron, los síntomas se resolvieron por completo. En los exámenes de seguimiento después del alta, no se determinó una disminución significativa en la tasa de plaquetas contar. La dosis del tratamiento con esteroides se disminuyó gradualmente y no se observaron complicaciones hemorrágicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Rivaroxabán es un nuevo anticoagulante oral de acción directa (DOAC), que se utiliza tanto para el tratamiento como para la prevención de la enfermedad tromboembólica y otras enfermedades mediante la inhibición competitiva del factor Xa. Aunque la mayoría de los efectos secundarios son asociados con sangrado, algunos efectos secundarios raros también han sido identificado. Álvaro Alonso et al. estudió pacientes con fibrilación auricular no valvular y después de un período de seguimiento de 12 meses, se observó daño hepático causado por rivaroxabán a una tasa del 6,6 % (Alonso et al., 2017). En otro estudio, se informó que los efectos secundarios inmunológicos ocurrieron a una tasa de 0.1–1 %, tales como erupción cutánea tóxica (0,03 %), vasculitis cutánea (0,01 %), erupción exfoliativa (0,01 %) y anafilaxia (0,01 %) y anafiláctica choque (0,01 %) (Hofmeier & Bircher, 2015).

Además, el estudio J-ROCKET AF reveló que aproximadamente el 0,2 % de los pacientes tiene trombocitopenia (Mima et al., 2014). Hasta el momento en los buscadores de literatura científica solo hay dos casos de fenómenos de este tipo reportados en la literatura.

El primer caso fue un varón de 75 años, que había iniciado rivaroxabán como terapia para la fibrilación auricular después de suspender el tratamiento con warfarina debido a hemorragia potencialmente mortal [5]. El otro caso, que fue publicado por Marianne K. Pop et al., era una mujer de 66 años que ingresó en el servicio de urgencias con

hemorragia gastrointestinal y luego comenzó con rivaroxabán para la fibrilación (Pop, Farokhi, & Iduna, 2018).

Se sabe que rivaroxabán tiene un riesgo hemorrágico al inhibir el factor Xa pero el mecanismo de trombocitopenia o fenomenos purpuricos debido a rivaroxabán es actualmente desconocido [5]. La inhibición del Factor Xa podría bloquear un estallido de trombina, entonces tanto la activación de la coagulación como las plaquetas pueden disminuir (Kubitza, Becka, Wensing, Voith, & Zuehlsdorf, 2005).

En el presente caso, no se detectó patología significativa en el examen, lo que sugería principalmente el diagnóstico de Purpura de Henoch Scholein. Sin embargo, como se observó tras la suspensión del tratamiento unos días después desaparecieron los síntomas. A su vez, los motivos como la edad avanzada de la paciente y la ausencia de antecedentes de purpura también sugirió dicho cuadro inducido por este unico fármaco al cual estuvo expuesta.

Muchos casos de purpuras son leves, pero algunos casos son potencialmente mortales. La patogenia DITP es compleja, y aunque se han revelado varios mecanismos diferentes, en su mayoría son anticuerpos dependientes de fármacos o dependientes de metabolitos de fármacos los que destruyen las plaquetas o favorecen los fenomenos vasculiticos (Aster, Curtis, McFarland, & Bougie, 2009).

Los antibióticos son la causa más común de purpura, pero varios medicamentos incluyendo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivos y los sedantes también pueden causarlo.

Por lo general ocurre en las primeras 1-2 semanas después exposición al fármaco, pero algunos agentes como los antagonistas de GPIIb-IIIa inducen trombocitos en cuestión de horas (Arnold et al., 2013). En el caso actual, los síntomas de la paciente fueron leves y el fármaco que se sospechaba que causo dicha alteracion, se había iniciado 4 dias previos. A partir de los hallazgos determinados se consideró la purpura inducida por fármacos en esta paciente y el mecanismo de la enfermedad estaba relacionado con la producción de anticuerpos dependientes de drogas.

La escala de probabilidad de reacción adversa a medicamentos de Naranjo utilizada para rivaroxabán se calculó en 7 puntos y el uso de rivaroxabán fue identificado como la causa probable de trombocitopenia en esta paciente (Naranjo et al., 1981).

La vasculitis IgA (IgAV), también conocida como púrpura de Henoch-Schönlein, se caracteriza por depósitos inmunitarios dominantes de inmunoglobulina A1 (IgA1) afectan a los vasos pequeños y, a menudo, afectan a la piel, el tracto gastrointestinal, las articulaciones y los riñones (Heineke et al., 2017). La prevalencia de afectación renal oscila entre el 20 y el 60 % (Yanai et al., 2021)

Histológicamente, la púrpura de Henoch-Schönlein es una microvascularitis de los vasos pequeños (capilares, arteriolas y, a veces, vénulas poscapilares). La vasculitis leucocitoclástica no es marcada y generalmente no hay necrosis parietal. Hay infiltración perivascular inflamatoria y hemorrágica. La inmunofluorescencia revela depósitos vasculares granulares de IgA en las paredes capilares y, a veces, depósitos de otras inmunoglobulinas, como C3 y, más comúnmente, fibrinógeno (Colleter, Corcos, Vilgrain, & Ronot, 2014)

La púrpura de Henoch-Schönlein (HSP) también se ha descrito en asociación con hipersensibilidad. Varios fármacos, como la ciprofloxacina, el ácido acetilsalicílico, la carbidopa/levodopa, la cocaína, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la carbamazepina y la estreptoquinasa, han estado implicados en la inducción de la púrpura de Henoch-Schönlein, (Bataille et al., 2012) En este caso se reporta la púrpura de Henoch-Schönlein posterior a exposición al rivaroxabán, Los estudios han sugerido que la asociación entre los agentes anti-TNF- α y la HSP podría evidenciarse por la aparición de vasculitis en poco tiempo a partir de la infusión del agente anti-TNF- α , la resolución de la vasculitis después de la suspensión del fármaco o la reaparición de los síntomas tras la reexposición al fármaco. (Li, Wang, Ge, Xiao, & Zhang, 2021), del mismo modo que sucedió en el presente caso, al suspender el rivaroxaban los síntomas resolvieron espontáneamente junto con la ayuda del corticoide.

vasculitis por inmunoglobulina A (IgA) de pequeño vaso, es la vasculitis más frecuente en niños. Según los criterios EULAR/PRINTO/PRES, el diagnóstico se basa en la presencia de púrpura en las extremidades inferiores y en uno de cuatro criterios: dolor abdominal; histopatología (IgA); artritis o artralgia; y afectación renal. (Borocco et al., 2021). Se considera que los síntomas en el presente caso clínico cumple con los criterios mencionado

El tratamiento óptimo sigue siendo controvertido. Debido a que la vasculitis IgA se caracteriza por la infiltración de leucocitos en las paredes de los vasos sanguíneos junto

con el depósito de inmunoglobulina A, y debido a que los glucocorticosteroides inhiben los procesos inflamatorios, se ha postulado que la administración temprana de glucocorticosteroides es eficaz, pero esta indicación sigue siendo controvertida. (Fenoglio et al., 2016)

La gran mayoría de pacientes con VIgA/PSH se recuperan espontáneamente en el curso de pocas semanas, se puede dar manejo coadyudante con corticoide oral (prednisolona/prednisona) debe ser de 1 a 2 mg/kg/día. En casos graves se pueden considerar pulsos endovenosos de metilprednisolona (10-30 mg/kg con un máximo de 1 g/día en tres días consecutivos (Borlán Fernández, n.d.)

CONCLUSIONES

El rivaroxabán es una terapia eficaz con efectos secundarios tolerables, pero se debe tener en cuenta que se puede desarrollar purpura, que no es un efecto secundario bien conocido de los DOAC, debido al rivaroxabán. Existe la necesidad de más series de casos y datos de la vida real para poder desarrollar soluciones prácticas para identificar y manejar toxicidades raras como la aquí reportada.

Una de las mayores limitaciones al reportar este caso es la muy limitada información científica disponible con disponibilidad de reportes de casos aislados y desconocimiento de los fenómenos inmunológicos responsables.

En relación a la presencia de trombocitopenia secundaria a los nuevos anticoagulantes orales al momento de redacción de este artículo solo aparecen 19 ítems en PubMed y NCBI. Se requiere de más evidencia científica, metanálisis y estudios de gran envergadura que nos permitan responder a las interrogantes aquí planteadas.

LISTA DE REFERENCIAS

- Alonso, A., MacLehose, R. F., Chen, L. Y., Bengtson, L. G. S., Chamberlain, A. M., Norby, F. L., & Lutsey, P. L. (2017). Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, *103*(11), 834–839. <https://doi.org/10.1136/HEARTJNL-2016-310586>
- Arnold, D. M., Kukaswadia, S., Nazi, I., Esmail, A., Dewar, L., Smith, J. W., ... Kelton, J. G. (2013). A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, *11*(1), 169–176. <https://doi.org/10.1111/JTH.12052>

- Aster, R. H., Curtis, B. R., McFarland, J. G., & Bougie, D. W. (2009). Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 7(6), 911–918. <https://doi.org/10.1111/J.1538-7836.2009.03360.X>
- Bataille, S., Daumas, A., Tasei, A. M., Jourde-Chiche, N., Dussol, B., Burtey, S., ... Chiche, L. (2012). Vancomycin-induced Henoch-Schönlein purpura: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 6, 106. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-106>
- Bondarenko, M., Curti, C., Montana, M., Rathelot, P., & Vanelle, P. (2013). Efficacy and Toxicity of Factor Xa Inhibitors. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 16(1), 74–88. <https://doi.org/10.18433/J33P49>
- Borlán Fernández, S. (n.d.). *Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)*. Retrieved from www.aeped.es/protocolos/
- Borocco, C., Lafay, C., Plantard, I., Gottlieb, J., Koné-Paut, I., & Galeotti, C. (2021). SARS-CoV-2-associated Henoch-Schönlein purpura in a 13-year-old girl. *Archives De Pediatrie*, 28(7), 573. <https://doi.org/10.1016/J.ARCPED.2021.06.004>
- Christopoulou, E. C., Filippatos, T. D., & Elisaf, M. S. (2017). Non-hemorrhage-related adverse effects of rivaroxaban. *Archives of Medical Sciences. Atherosclerotic Diseases*, 2(1), e108. <https://doi.org/10.5114/AMSAD.2017.72533>
- Colleter, L., Corcos, O., Vilgrain, V., & Ronot, M. (2014). Henoch-Schönlein purpura in adults. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 95(6), 637–640. <https://doi.org/10.1016/J.DIII.2014.02.014>
- Fenoglio, R., Naretto, C., Basolo, B., Quattrocchio, G., Ferro, M., Mesiano, P., ... Roccatello, D. (2016). Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunologic Research* 2016 65:1, 65(1), 186–192. <https://doi.org/10.1007/S12026-016-8827-5>
- Heineke, M. H., Ballering, A. v., Jamin, A., ben Mkaddem, S., Monteiro, R. C., & van Egmond, M. (2017). New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmunity Reviews*, 16(12), 1246–1253. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2017.10.009>
- Hofmeier, K. S., & Bircher, A. J. (2015). Hypersensitivity reactions to modern antiplatelet and anticoagulant drugs. *Allergo Journal International*, 24(2), 58–66. <https://doi.org/10.1007/S40629-015-0048-2>

- Kubitza, D., Becka, M., Wensing, G., Voith, B., & Zuehlsdorf, M. (2005). Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(12), 873–880. <https://doi.org/10.1007/S00228-005-0043-5>
- Li, X., Wang, Y., Ge, T., Xiao, Y., & Zhang, T. (2021). Henoch-Schönlein purpura associated with infliximab therapy for pediatric Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *33*(1S Suppl 1), e1074–e1075. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002046>
- Mima, Y., Sangatsuda, Y., Yasaka, M., Wakugawa, Y., Nagata, S., & Okada, Y. (2014). Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, *53*(21), 2523–2527. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.53.2890>
- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., ... Greenblatt, D. J. (1981). A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *30*(2), 239–245. <https://doi.org/10.1038/CLPT.1981.154>
- Pop, M. K., Farokhi, F., & Iduna, L. (2018). Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. *The American Journal of Emergency Medicine*, *36*(3), 531.e1-531.e2. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2017.12.052>
- Yanai, E., Yamanishi, S., Igarashi, T., Tanabe, Y., Yanagihara, T., Matano, Y., ... Itoh, Y. (2021). A case of IgA vasculitis with necrotizing arteritis in a 13-year-old girl. *CEN Case Reports*, *10*(4), 608. <https://doi.org/10.1007/S13730-021-00617-7>