

Editorial: Hospital Metropolitano
ISSN (impreso) 1390-2989 - **ISSN (electrónico)** 2737-6303
Edición: Vol. 29 N° 1 (2021) enero-marzo
DOI: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/1/2021/51-57>
URL: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/135>
Pág: 51-57

Tratamiento y manejo fibrinolítico en síndrome de Nicolau: Caso clínico

Fibrinolytic treatment and management in Nicolau syndrome: Clinical case

Edgar Cárdenas¹ ; Tatiana Godos¹ ; Carolina Lizarzaburu² ; Juan Benalcázar³ ; Diego Lizarzaburu³ 

*Médico Posgradista de Cirugía Vascular y Endovascular. Pontificia Universidad Católica del Ecuador¹
 Médico Residente. Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 de Quito, Ecuador²
 Médico Tratante de Cirugía Plástica Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 de Quito, Ecuador³*

Recibido: 01/12/2020 Aceptado: 20/12/2020 Publicado: 29/01/2021

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Nicolau (SN), conocido como embolia cutis medicamentosa o dermatitis livedoide es un acontecimiento adverso debido a la administración de inyecciones intramusculares, intraarteriales, subcutánea e incluso intraarticulares asociado a diversos fármacos¹. Se desconoce toda la patogenia de este síndrome, pero se ha asociado a lesión vascular, trombosis arterial, espasmo reflejo de las arterias, oclusión vascular por microembolia e inflamación. **Caso clínico:** Paciente masculino de 32 años de edad, luego de inyección intramuscular de penicilina benzatínica presenta dolor intenso en área de inyección que se acompaña de lesiones eritematosas a nivel de abdomen, escroto y miembro inferior derecho además de presentar dolor, parestesia, palidez moteado eritematoso (livedo) y disminución de pulsos en dicha extremidad por lo que se diagnostica isquemia aguda (IA) que requirió tratamiento fibrinolítico, entre otros fármacos. **Conclusión:** El síndrome de Nicolau es una condición iatrogénica que puede ser producida por inyección de múltiples medicamentos, puede presentar diferentes síntomas y signos como lesión neurológica, necrosis en área de irrigación de vasos afectados e incluso isquemia aguda. En este caso el manejo con rt-PA fue efectivo en tratar la isquemia. El conocimiento de este síndrome y sus complicaciones facilitaría su manejo².

Palabras claves: Síndrome Nicolau, bencilpenicilina, anticoagulante, rt-PA.

ABSTRACT

Introduction: Nicolau syndrome (NS), known as cutaneous embolism or livedoid dermatitis, is an adverse event due to the administration of intramuscular, intraarterial, subcutaneous and intraarticular injections associated with various drugs¹. The entire pathogenesis of this syndrome is unknown, but it has been associated with vascular injury, arterial thrombosis, reflex spasm of the arteries, vascular occlusion due to microemboli, and inflammation. **Clinical case:** 32-year-old male. After an intramuscular injection of benzathine penicillin, the patient presented severe pain in the injection area accompanied by erythematous lesions at the level of the abdomen, scrotum, and right lower limb. In addition to that, the patient presented pain, paresthesia, and mottled paleness erythema (livedo). Moreover, the patient had a decreased pulse in the right limb, acute ischemia was diagnosed and required fibrinolytic treatment, among other drugs. **Conclusion:** Nicolau Syndrome, is an iatrogenic condition that is produced by injection of multiple drugs. It can produce different symptoms and signs from neurological injury, necrosis in the irrigation area of affected vessels and acute ischemia. rt-PA management in this case was effective in treating ischemia. It is essential to know about this syndrome and its complications. This would facilitate its management².

Keywords: Nicolau syndrome, benzylpenicillin, anticoagulant, rt-PA.

IDs Orcid

Edgar Geovanny Cárdenas Figueroa:
 Digna Tatiana Godos Rivera:
 Ana Carolina Lizarzaburu Ortiz:
 Juan Francisco Benalcázar Freire:
 Diego Javier Lizarzaburu Bügner:

<https://orcid.org/0000-0001-8799-8106>
<https://orcid.org/0000-0002-1400-4104>
<https://orcid.org/0000-0002-8348-5626>
<https://orcid.org/0000-0002-5246-892X>
<https://orcid.org/0000-0001-7507-8679>

Correspondencia: Edgar Geovanny Cárdenas Figueroa
Teléfonos: 0984754386
e-mail: geovanny26@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Nicolau (SN) se presenta como una reacción adversa a la administración de inyecciones intramusculares de varios medicamentos. Descrito inicialmente en la literatura por Freudenthal en 1924 y luego por Nicolau en 1925³, se conoce por otros términos como "dermatitis tipo livedo" y "embolia cutis medicamentosa". Por lo general, los pacientes se quejan de dolor alrededor del sitio de inyección poco después de la misma, seguido por la aparición de enrojecimiento en el sitio de aplicación, más tarde se presenta una decoloración azulada que forma un parche hemorrágico y livedo, que puede romperse y provocar necrosis y ulceración⁴. El tratamiento oportuno es clave para mitigar las complicaciones derivadas de este síndrome, el manejo de dolor, corticoides, heparina, vasodilatadores periféricos y antibioticoterapia son coadyuvantes fundamentales.

El paciente presentó lesiones violáceas extensas sin necrosis cutánea ni ulceración con embolia hacia miembro inferior derecho distal, además de lesión de nervio ciático poplíteo externo con presencia de pie caído (falta de dorsiflexión plantar) en los hallazgos vasculares se evidenció isquemia de arteria poplíteo derecha (*Fig. 1*). La isquemia aguda como complicación del mismo y el tratamiento principalmente fibrinolítico sistémico motivan la presentación de este caso⁵.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE



Figura 1. Caso clínico.

Fuente: Cirugía Vascular, hospital FF.AA. N°1.

Se trata de un paciente masculino de 32 años de edad, mestizo, militar, con antecedente de 15 días de evolución de tos que moviliza secreciones y odinofagia. Es valorado en el servicio de Emergencia con cuadro de faringoamigdalitis aguda, observándose dolor, lesiones tipo marmórea y pérdida de sensibilidad a nivel glúteo derecho, abdo-

minal, escroto y miembro inferior derecho (*Fig. 1*) tras la aplicación de penicilina benzatínica a dosis de 2'400.000 Vi (administrado por personal no sanitario en región glútea derecha) con desarrollo inmediato de sintomatología. Al examen físico complementario destaca: monoparesia crural, flácida, arrefléxica derecha, dolor marcado a la palpación en zonas afectas, pulso poplíteo y tibial posterior débiles, tibial anterior ausente. Los exámenes de laboratorio revelan LDH 837, dímero D 4292, CPK 1282, EMO: turbio, proteínas 100, sangre +++, moco +++, bacterias+, micro albuminuria en orina espontánea > 150, creatinina en orina 200. Reporte de ecografía (*Fig. 2*): inflamación en tejido celular subcutáneo y estructuras musculares, no se evidencia colecciones organizadas ni masas definidas. Eco doppler de miembro inferior derecho con trombosis aguda desde arteria poplíteo hacia distal, ondas monofásicas y ausencia de flujo en arteria tibial anterior (*Fig. 3*)



Figura 2. Ecografía de partes blandas.

Fuente: Servicio de Imagenología, hospital FF.AA. N°1.

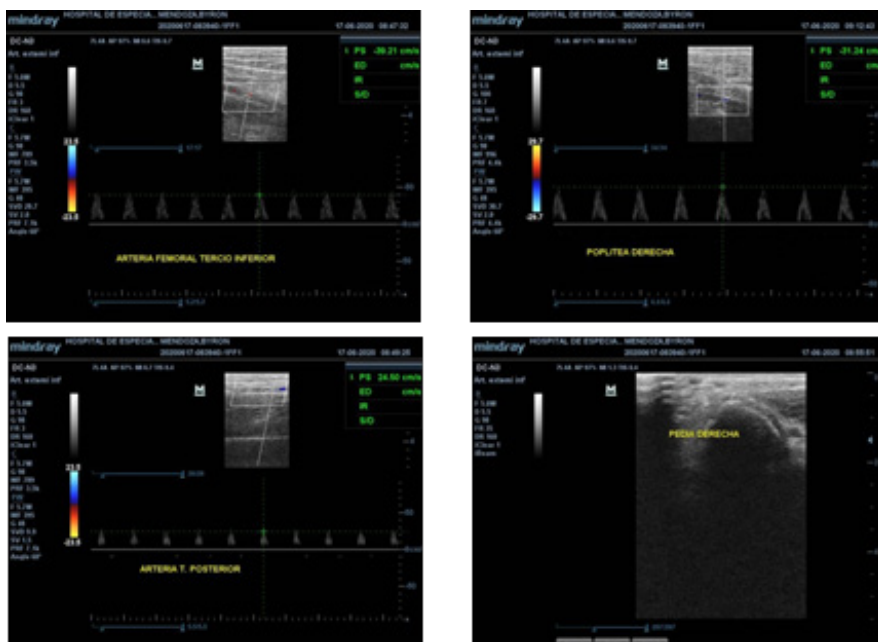


Figura 3. Ecografía vascular.

Fuente: Servicio de Cirugía Vascular, hospital FF.AA. N°1.

Tratamiento farmacológico

En cuanto a la terapéutica de este síndrome, el tratamiento primario debe ser inmediato e incluye: manejo del dolor, resolver la oclusión de los vasos sanguíneos, vasodilatadores, profilaxis antibiótica y manejo de síntomas y signos con fármacos o cirugía dependiendo de la clínica del paciente⁶. La diferente bibliografía científica menciona la eficacia de los antibióticos sistémicos, esteroides vasodilatadores y anticoagulantes, de los cuales haremos una pequeña revisión. La realización de fibrinólisis con alteplasa intravenosa (rt-PA) en este paciente es lo que motiva esta revisión de literatura en cuanto al tratamiento⁷.

Manejo del dolor

Existen múltiples mecanismos del dolor en la isquemia aguda de las extremidades (IAE) debido a la hipoxia, acumulación de metabolitos, acidosis, falta de regulación en el tono simpático y el daño tisular provocado por la falta de irrigación hacia un tejido⁸.

El manejo del dolor en la IAE puede abordarse por distintas vías y métodos; sistémica (intravenosa, oral y transdérmica), regional, periférica o neuroaxial, aplicado antes de la revascularización o mientras se realiza los exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico. La cuantificación de la intensidad del dolor debe ser evaluada periódicamente para determinar el escalón analgésico (OMS) y su elección depende de factores del paciente y características de la enfermedad. Los fármacos epidurales tienen un nivel bajo de evidencia en IAE y tanto

para la revascularización como para manejo de dolor crónico post-amputación tiene resultados contradictorios⁸. Las opciones de tratamiento y asociaciones dependen de la intensidad del dolor; el paracetamol es utilizado para dolor leve como primera opción, AINEs solos o asociados a opioides menores (codeína, tramadol) son aconsejables en dolor moderado y los opioides potentes que actúan sobre receptores NMDA (morfina, fentanilo) se utilizan para dolor severo. La combinación de fármacos con diferente mecanismo de acción permite conseguir mejor eficacia analgésica disminuyendo los efectos adversos. Por ejemplo, en una revisión sistemática oxicodona de 10 mg y paracetamol de 650 mg presentaron un NNT de 2,7 (IC del 95%: 2,4–3,1)⁹.

Antibióticos

Los antibióticos sistémicos juegan un papel vital en el manejo de este síndrome. La terapia deberá instaurarse de forma empírica orientada hacia los patógenos prevalentes en la necrosis cutánea y se deberá mantener hasta tener resultados de los cultivos en caso de infección grave¹⁰. La presencia de equimosis, ampollas, fluctuación de la lesión, crepitantes y diseminación sistémica de la infección requiere la exploración quirúrgica urgente que consiste en el desbridamiento acompañado de la curación avanzada de heridas para el control de la infección.

Vasodilatadores periféricos, Pentoxifilina

Inhibe la fosfodiesterasa III, “disminuye la viscosidad sanguínea, mejora el flujo de la sangre alterando la reología (deformabilidad) de los glóbulos rojos”, permitiendo una disminución de la resisten-

cia vascular sistémica especialmente a nivel de la microcirculación logrando un incremento de la oxigenación de los tejidos, "inhibe el factor de necrosis tumoral α y la síntesis de leucotrienos aumentando el AMP cíclico intracelular y activa a la fosfocinasa A" evitando adhesión de leucocitos al endotelio¹¹. En este caso se la utiliza para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, al existir un trastorno circulatorio de causa inflamatoria o funcional con alteraciones tróficas, la finalidad es prevenir el apareamiento de úlceras de las extremidades inferiores y gangrena¹².

Corticoesteroides

Presentan efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y metabólicos. Dentro de la farmacodinamia inhiben la actividad de la fosfolipasa A2 lo que reduce la liberación de ácido araquidónico impidiendo la formación de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos¹³; además, inhibe la migración de los neutrófilos a las áreas de inflamación y reduce la acumulación de mastocitos asociada a la liberación de histamina. Por otro lado, bloquea la síntesis de anticuerpos deteniendo la respuesta inflamatoria y progresión de la enfermedad¹⁴.

Anticoagulación, heparinas de bajo peso molecular (HBPM): enoxaparina

La enoxaparina es una HBPM, con un peso molecular de 4.500 Da, es antitrombótico y anticoagulante. Su mecanismo de acción incluye "actividad anti-Xa, además de actuar en la antitrombina III (ATIII) dependiente de factor de VIIa, liberación del inhibidor del factor tisular (IVFT) y liberación del factor de von Willebrand (vWF) del endotelio vascular al sistema circulatorio"¹⁵. En este caso en particular se la usó para evitar eventos recurrentes por la fisiopatología del SN¹⁶ y continuar la terapia anticoagulante luego de la administración del fibrinolítico.

Trombólisis sistémica

El desarrollo en los últimos años de la terapia fibrinolítica está presente en muchas áreas de la especialidad médica. Enfermedades tromboembólicas han llegado a ser una causa importante de morbimortalidad en el mundo, es por eso que el tratamiento fibrinolítico tiene como objetivo potenciar la trombolisis restaurando el flujo en un vaso ocluido (arterial o venoso) por un trombo. Este tratamiento se enfoca en la causa de la trombosis, a diferencia del tratamiento anticoagulante el cual se emplea para evitar la formación de trombos o mitigar la progresión y extensión de los que ya se formaron¹⁷.

El plasminógeno es altamente selectivo a los activadores "fibrino específicos" (rt-PA, reteplasa, SCU-PA) los cuales logran en la superficie del coá-

gulo la lisis de fibrina a través de la plasmina sin afectar teóricamente al fibrinógeno circulante¹⁷.

Según su clasificación los fármacos fibrinolíticos son: de primera, segunda y tercera generación (*Tabla 1*) y su aplicación se ha ido incorporando al advenimiento de enfermedades oclusivas presentes cada vez más en nuestros pacientes¹⁷.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos fibrinolíticos de acuerdo a Limón-Jiménez E y col.¹⁷

1ª Generación	2ª Generación	3ª Generación
Estreptoquinasa (SK)	Activador tisular del plasminógeno (rt-PA)	Reteplasa (r-PA)
Uroquinasa (UK)	Complejo activador SK-plasminógeno (APSAC)	TNK
	Prouroquinasa (scu-PA)	

La alteplasa es una glucoproteína de 65 kDa con propiedades trombolíticas. El efecto se da ya que activa la conversión del plasminógeno en plasmina al unirse al péptido Arg560-Val561, el cual acelera la degradación de fibrina en fibrinógeno resultando en la destrucción del coágulo (fibrinólisis)^{18,19}. Su vida media es de solo 5 minutos, se cataboliza en el hígado y su administración puede ser sistémica o a través de catéter percutáneo. El activador del plasminógeno recombinante humano tipo tisular (rt-PA) es la primera forma altamente purificada, obtenida de tejido uterino y tiene indicaciones específicas según la FDA. La dosis de alteplasa, según revisiones Cochrane 0,9 mg/kg (con un límite superior de 100 mg) administrando dosis de 10% en bolo y el resto administrado en 1 hora se consideró el tratamiento fibrinolítico recomendable comparado con otras dosis y efectos adversos (OR 0,86; IC del 95%: 0,62 a 1,19)²⁰.

DISCUSIÓN

El tratamiento se basa en varias medidas para mejorar la vascularización y oxigenación: la pentoxifilina, HBPM, los corticoides sistémicos, antibioterapia y principalmente la trombólisis con rt-PA se utilizan para el tratamiento como en el caso de nuestro paciente. La IAE se caracteriza por una disminución repentina en la perfusión arterial de la extremidad con amenaza potencial para la supervivencia de la extremidad inferior, que requiere evaluación y manejo urgentes cuando la duración de los síntomas es inferior a dos semanas²¹. Está asociada hasta con un 25% de las tasas de amputaciones y con una mortalidad que va entre 10-20%. El diagnóstico mediante los criterios de Rutherford²¹, el tratamiento oportuno, y celeridad en el restablecimiento del flujo arterial determinan la probabilidad de supervivencia del paciente evitando la pérdida de la extremidad²². Se utilizan diversos medicamentos para fibrinólisis (*Tabla 1*) en

este caso al que tenemos acceso y disponibilidad es rt-PA, su uso es discutido por la FDA para procedimientos vasculares periféricos sea mediante fibrinólisis sistémica o terapia dirigida por catéter (CDT), sin embargo y ante la clínica de nuestro paciente con estadio IIB de Rutherford, dímero D 4292 ng/ml, ecografía arterial con trombosis poplítea, más de 6 horas de isquemia, con múltiples lesiones multinivel (abdominal, escroto-testicular y en miembro inferior derecho) y sin evidencia de necrosis activa (*Fig. 1*) o contraindicación para su administración, se prefirió esta terapia. Se han realizado múltiples revisiones entre cirugía y trombólisis intraarterial pero hay muy pocos estudios que comparen la terapia fibrinolítica sistémica con la dirigida por catéter (CDT). Un estudio publicado por Saroukhani y col. (2015) encontró resultados clínicos y tasas de complicaciones comparables entre dos rutas de administración de rt-PA, demostrando que no hay diferencia entre la trombólisis intravenosa y la CDT en IAE, como método seguro y efectivo en el tratamiento de la isquemia arterial aguda de las extremidades. La preocupación con la trombólisis es el riesgo de hemorragia mayor por lo que deben evaluarse los riesgos específicos para cada paciente²³.



Figura 4. AngioTAC posterior a la fibrinólisis.

Fuente: Cirugía Vascular, hospital FF.AA. N°1.

La dosis sistémica empleada para este paciente se calculó en 0,9 mg/kg (con un límite superior de 90-100 mg) de alteplasa²⁴. De la dosis total, el 10% se administró en forma de bolo y el resto se administró por infusión intravenosa durante un período de 1 hora (alteplasa 72 mg IV, 7 ml en bolo en un minuto, posteriormente 65 ml en una hora). Se realizó con-

trol clínico, ecográfico e imagenológico (AngioTAC) como se indica en la *Fig. 4* después de la dosis inicial, con mejora en los parámetros circulatorios periféricos y recanalización de arteria poplítea, tibial anterior y posterior, por lo que no requirió otra dosis o manejo quirúrgico, seguido de HBPM y pentoxifilina. Un tratamiento temprano en el síndrome de Nicolau limita la necrosis cutánea²³. Corticoesteroides (metilprednisolona) son utilizados como tratamiento de urgencia, por su rápido efecto antiinflamatorio, la antibioticoterapia se debe iniciar de forma empírica en casos graves con asociación de 2 fármacos y modificada según el reporte de cultivos y evolución, las asociaciones para Gram positivos y anaerobios deben ser consideradas. Debido a que en la fase inicial del SN se presenta dolor agudo por los diferentes mecanismos fisiopatológicos producto de la isquemia aguda, los fármacos que se utilizaron para control del dolor en terapia intensiva son de tipo opiáceo potentes + adyuvantes para luego con el paso de los días desescalar la analgesia según la escala de valoración del paciente (OMS) y la clínica. Posterior al tratamiento fibrinolítico en nuestro paciente se empleó heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) y pentoxifilina, de manera muy satisfactoria de acuerdo a los parámetros de evidencia antes señalados, teniendo en cuenta que no se puede protocolizar un algoritmo de manejo en este síndrome por la variabilidad de sintomatología asociada y por el hecho de que cada paciente debería ser manejado individualmente; se ha demostrado que estos dos medicamentos son base primordial en esta enfermedad. El pronóstico en el SN y en particular en este paciente es variable por el nivel de afectación, la isquemia vascular, la necrosis a nivel tisular, la infección sistémica y la insuficiencia renal causada por la rabdomiólisis, los cuales podrían incluso provocar la muerte. Estas afecciones se presentaron de manera discreta por lo que no requirió un tratamiento para las mismas y presentó una evolución favorable que le permitió conservar la extremidad²⁵.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Nicolau es una condición iatrogénica que puede ser producida por inyección de múltiples medicamentos. Conocer este síndrome, su fisiopatología, síntomas y presentaciones clínicas nos permitirá realizar un manejo adecuado, de una manera temprana y oportuna para evitar complicaciones graves. En este caso específico tener una afectación vascular multinivel no se encuentra descrito en la literatura. El tratamiento realizado nos hace pensar y concluir que cada individuo es diferente y que se debe aplicar una terapéutica encaminada a signos y síntomas de cada paciente.

Los diferentes tratamientos adyuvantes y el manejo del dolor son importantes para minimizar los daños causados por este síndrome, previniendo lesiones

graves, costos adicionales y secuelas permanentes. Recalamos que la prevención del SN por la aplicación de inyecciones intramusculares debe hacerse de acuerdo a las guías establecidas y por personal capacitado para evitar al máximo posibles complicaciones como ésta.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES EN LA INVESTIGACIÓN DE TRABAJO PARA EL CASO CLÍNICO

- a. Concepción y diseño del trabajo: EC.
- b. Recolección/Obtención de resultados: EC, TCL.
- c. Análisis e interpretación de datos: EC, TG.
- d. Redacción del manuscrito: EC, TG, CL.
- e. Revisión crítica del manuscrito: JB, DL.
- f. Aprobación de su versión final: EC, JB, DL.
- g. Aporte de pacientes o material de estudio: JB, DL.
- h. Obtención de financiamiento: no aplica.
- i. Asesoría estadística: no aplica.
- j. Asesoría técnica o administrativa: EC.
- k. Otras contribuciones búsqueda bibliográfica: EC, TG, CL.

FINANCIACIÓN

Financiación propia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a servicios de Cirugía Vasculard y Cirugía Plástica del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 de Quito por facilitar el uso de sus datos, exámenes y equipos para realización de esta investigación, así como a nuestros pacientes con los cuales la ciencia avanza día a día.

CONFLICTO DE INTERÉS

Declaramos no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico o corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista Metro Ciencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alkan Bozkaya T, Demirel G, Ormeci T, et al. Anticoagulant and vasodilator therapy for Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin injection in a 4 year old boy. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(3): 184-6.
2. Gómez Alba V, Fernández J, Ferrán Pérez C, Santiago Rodríguez D, Mena F. Síndrome de Nicolau. Manejo conservador. *Caso clínico. Cysa*. 2019; 3(2): 57-63.
3. Arslan MN, Melez DO, Akcay A, Gur A, Sam B, Guven Apaydin S. Coincidence of Nicolau Syndrome and Rhabdomyolysis: Report of a Forensic Autopsy Case and Review of the Literature. *J Forensic Sci*. 2016; 61(5): 1369-74.
4. Kim K-K. Nicolau Syndrome in Patient Following Diclofenac Administration: A Case Report. *Ann Dermatol*. 2011; 23(4): 501-3.
5. Arif T, Dorjay K. Síndrome de Nicolau extenso después de la inyección intramuscular de paracetamol en un paciente que es VIH positivo. *J Cutan Aesthet Surg*. 2018; 11 (3): 136-9.
6. Cherasse A, Kahn MF, Mistrh R, Maillard H, et al. Nicolau's syndrome after local glucocorticoid injection. *Joint Bone Spine* 2003; 70(5): 390-2.
7. Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg*. 2006; 14(1):104-7.
8. Orduña González MJ, López Carballo C, Cambor Suárez E, López Rouco M. Tratamiento epidural del dolor en isquemia vascular periférica: Parte II. Revisión bibliográfica basada en la evidencia del tratamiento epidural en la isquemia vascular periférica. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2009; 16(3): 160-81.
9. Blanco-Tarrio, E. Tratamiento del dolor agudo. *SEMERGEN - Medicina de Familia, Elsevier España* 2010. 36 (7), 392-398. doi:10.1016/j.semerg.2010.05.003
10. Ashourian N, Cohen PR, Wolverson SE. Agentes antibacterianos sistémicos. *Terapia farmacológica dermatológica integral*. Saunders Elsevier. 2007; 2ª ed: 39-74.
11. Reilly DT, Quinton DN, Barrie WW. A controlled trial of pentoxifylline (Trental 400) in intermittent claudication: clinical, haemostatic and rheological effects. *N Z Med J*. 1987; 100(828):445-447
12. Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A. Pentoxifilina Vir 400 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. 2000.
13. Rodríguez Carranza R. *Vademécum Académico de Medicamentos*. Mc Graw Hill. 2012; 6ta Ed.
14. Velázquez L. *Farmacología básica y clínica*. Medica Panamericana. 2009; 18ª ed.
15. European Medicines Agency. LOVENOX. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Citado 24 de sep. de 2020. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lovenox-article-30-referral-annex-iii_es.pdf.
16. Tabor D, Bertram CG, Williams AJK, Mathers ME, Biswas A. Nicolau Syndrome (Embolia Cutis Medicamentosa): A Rare and Poorly Recognized Iatrogenic Cause of Cutaneous Thrombotic Vasculopathy. *Am J Dermatopathol*. 2018; 40(3):212-215.
17. Limón-Jiménez E, Pineda Flores SA, Rodríguez-Wong U. Aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de la estreptoquinasa. *Rev Hosp Jua Mex*. 2014; 81(3):188-92.
18. Collen D, Bounameaux H, De Cook F, Lijnen HR, Verstraete M. Analysis of coagulation and fibrinolysis during intravenous infusion of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *AHA / ASA Journals*. 1986; 73: 511-17.
19. Sánchez J, Carlos &. Guías para Anticoagulación y Trombolisis del Tromboembolismo Venoso, Infarto con Elevación del ST, Cardioembolismo Cerebral y del Infarto Cerebral Agudo. 2017: 1-66.
20. Wardlaw JM, Koumellis P, Liu M. Thrombolysis. Different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5).
21. Björck M, Earnshaw J, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochennec F, Sebastian Debus E, Rai K. Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *ESVS*. 2019; 59(2): 173-218.
22. Bluro M I. Consenso de Enfermedad Vasculard Periférica Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas. *Revista Argentina de Cardiología*. 2015; 83(3): 53.

23. Saroukhani A, Ravari H, Pezeshki Rad M. Effects of Intravenous and Catheter Directed Thrombolytic Therapy with Recombinant Tissue Plasminogen Activator (Alteplase) in Non-Traumatic Acute Limb Ischemia; A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Bull Emerg Trauma*. 2015; 3(3): 86-92.
24. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Alteplase. [Actualizado el 24 de mayo de 2020]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 enero.
25. Kresch N, De la Barreda F. Síndrome de Nicolau-caso clínico. *Dermatol Rev Mex*. 2012; 56(5): 1-3.

Como citar este artículo: Cárdenas E, Godos T, Lizarzaburu C, Benalcázar J, Lizarzaburu D. Tratamiento y manejo fibrinolítico en síndrome de Nicolau: Caso clínico. *Metro Ciencia* [Internet]. 29 de enero de 2021; 29(1):51-57. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/1/2021/51-57>