

# Necrosis hemorrágica cutánea en el curso de tratamiento con derivado cumarínico

Dres. Daniel E. Olivera, Guillermo Mesa, Daniel Silvera  
y Jorge Pradines

**Los autores presentan un caso de necrosis cutánea a forma hemorrágica en el curso de tratamiento con derivados cumarínicos, en una paciente portadora de trombosis venosa bilateral de miembros inferiores.**

**En base a los elementos clínico-evolutivos, la existencia de signos humorales de hiperactividad inmunológica y las comprobaciones histopatológicas, se establece el diagnóstico de angieítis cutánea necrotizante de naturaleza inmunológica.**

**La consideración de algunos criterios etiopatogénicos actuales así como las peculiaridades del fármaco causal, permiten una aproximación interpretativa del caso considerado.**

**Se destacan los beneficios de una actitud inicialmente conservadora respecto a las lesiones cutáneas.**

*Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDLARS: Siliin / Injuries.*

En los últimos años se ha insistido en la influencia del armamentario terapéutico del médico como causa de enfermedad.

El capítulo de las afecciones yatrogénicas se incrementa día a día. El 18 al 30 % de los pacientes internados sufren por lo menos una reacción patológica por administración de medicamentos y el 29 % de ellos está grave por esta causa (16).

Entre los cuadros patológicos creados por la administración de medicamentos, ocupan un importante lugar las manifestaciones cutáneas y entre ellas, las angieítis necrotizantes tienen particular gravedad.

Nos ocuparemos en esta comunicación de un tipo de lesión cutánea a forma de necrosis hemorrágica severa, consecuencia de la administración oral de biscumacetato de etilo ("Tromexán").

En 1941 se inicia el uso clínico del dicumarol. En 1953, Dalgaard refiere 80 casos de muerte por acción tóxica del dicumarol(8).

*Clinica Quirúrgica "B" (Prof. J. Pradines). Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo.*

Si bien el primer caso de necrosis hemorrágica publicado corresponde a Flood & Redish (New York J. Med., 43: 1121, 1943), quien verdaderamente llamó la atención sobre esta entidad fue Verhagen en 1944 y en 1954(15). Este autor publica 13 casos de necrosis hemorrágica durante terapia con derivados cumarínicos, describiendo detalladamente las características del cuadro clínico y evolutivo, similar en todos los casos. Se trata de mujeres de edad media en general, en tratamiento con estas drogas por cursar trombosis venosa de miembros inferiores, con o sin tromboembolismo pulmonar, que entre el 4º y 8º día de tratamiento presentan lesiones hemorrágicas de piel y tejido subcutáneo más o menos extensas, súbitas, dolorosas, que días más tarde muestran flictenas hemorrágicas, terminando en ulceraciones por caída de escaras. Ausencia constante de otros fenómenos hemorragíparos. Establece como única relación evidente de causa-efecto, la terapia con el anticoagulante y la lesión cutánea, y plantea como hipótesis patogénica una angieítis alérgica. Destaca también la llamativa topografía lesional, que predomina en el sector inferior del cuerpo, con una observación en mama.

A partir de esta publicación, se suceden varias otras, con cuadros en todo similares, vinculados a la administración de dicumarínicos e indandiona (5, 7, 9, 10, 11, 14).

Nalbandian (10) en 1965, revisa los 87 casos publicados hasta entonces en la literatura y añade 3 propios, destacando su presentación casi exclusiva en la mujer, el compromiso solamente cutáneo, el uso de dosis dentro del rango terapéutico y las topografías lesionales más frecuentes: muslo, mama, piernas y regiones glúteas.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay, el 1º de diciembre de 1976.

Asistente de Clínica Quirúrgica, Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica, Colaborador no médico y Profesor de Clínica Quirúrgica. Facultad de Medicina. Montevideo.

Dirección: Lombardía 5774. Montevideo. (Dr. Daniel E. Olivera).

## CASO CLINICO

L.S.B.P. Reg. Nº 383.842. Hospital de Clínicas.

Mujer de 56 años, en menopausia desde los 52 años, sin ningún antecedente patológico de importancia hasta la enfermedad actual.

Ingresa el 29 de julio de 1976, habiendo cursado 45 días antes, cuadro infeccioso del tracto respiratorio superior, de tipo banal, por el cual recibe pirazolona vía oral; guarda reposo relativo, con rápida mejoría. 20 días antes de su admisión, estando reintegrada a sus tareas domésticas, acusa dolor a nivel de la pantorrilla derecha, que rápidamente le imposibilita la marcha. A los 3 días, nota dolor similar en la pantorrilla izquierda, sin modificaciones externas notorias. Diez días antes de ingresar, dolor y edema en todo el miembro inferior derecho, y poco después, tumefacción de pie y pierna izquierdos.

En este momento consulta médico, quien inicia tratamiento con biscumacetato de etilo (4 días antes del ingreso), en dosis de 200 mg el primer día y 75 mg al día siguiente. Presenta entonces dolor, coloración oscura e hipoestesia en dedo grueso de ambos pies. Posteriormente, dolor y tumefacción en región glútea izquierda, donde aparece placa oscura, dolorosa. Tanto las lesiones de pies como glútea, en 24 horas se cubren con flictenas de contenido rojizo.

Este cuadro se acompaña de astenia y anorexia moderadas, sin sintomatología infecciosa y sin manifestaciones en las esferas respiratoria, intestinal ni urinaria, así como en ausencia de lesiones en otros territorios cutáneos o mucosos.

En el examen físico, desde el punto de vista general, sólo llama la atención la palidez de mucosas, con estado general conservado, en apirexia. No hay manifestaciones hemorrágicas cutáneo-mucosas. El miembro inferior derecho muestra edema moderado en el sector distal de pierna y pie, caliente, doloroso; trazo equimótico evolucionado en el trayecto de safena interna. Lesión necrótica de dedo grueso hasta raíz, negruzca, recubierta de flictena hemorrágica en dorso (Fig. 1-A). Diámetro de pierna 35 cm; muslo 46.5 cm. Sector arterial normal.

El miembro inferior izquierdo presenta edema más acentuado, hasta raíz del muslo, caliente, doloroso. Necrosis del dedo grueso, de aspecto similar al derecho, con flictena hemorrágica en el dorso (Fig. 1-A). A nivel del pulpejo del tercer dedo, hay otra lesión necrótica pequeña. Diámetro de pierna 37 cm; muslo 49 cm. En región glútea izquierda hay eritema y edema marcados, que se extienden al sector posterior de raíz de muslo y al periné, llegando al tercio posterior del labio mayor, doloroso, caliente, sin fluctuación, flictenas hemorrágicas confluentes que cubren placa necrótica próxima al pliegue glúteo (Fig. 1-B).

A nivel de la piel de la fosa ilíaca izquierda, hay microflebetasias que se borran a la vitropresión. El examen abdominal es por otra parte normal.

En la esfera cardiovascular, hay taquicardia de reposo de 116 p.m., sin otras alteraciones. El examen clínico pleuropulmonar es normal. Examen genital y tacto rectal normales.

Los exámenes complementarios mostraron:

—Radiografía de tórax, normal. Electrocardiograma, normal.

Hemograma: Volumen globular: 31 %; 7.400 glóbulos blancos.

—V.E.S. 25 mm en primera hora.

—Azoemia, 0.30 gr/lt. Glicemia, 0.95 gr/lt.

—Tiempo de protrombina 70 %. Test de recalcificación 3'30". Fibrinógeno 380 mg %. 240.000 plaquetas. Tiempo de coagulación 10'. Lisis de euglobulinas: 3h 45 minutos.

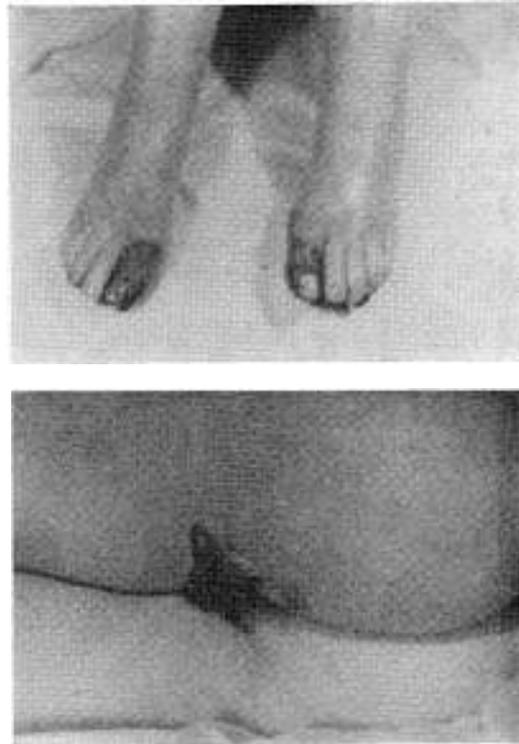


FIG. 1.— Lesiones necrótico-hemorrágicas iniciales, con flictenas hemorrágicas. A: a nivel de dedos de pies. B: a nivel glúteo izquierdo.

Proteinograma electroforético:

Albumina	.....	2.44 gr/lt	(37%)
Globulina alfa-1	.....	0.33	(5%)
alfa-2	.....	0.79	(12%)
beta	.....	0.92	(14%)
gamma	.....	2.12	(32%)

En suma: intensa hipergammaglobulinemia de tipo secundario inespecífico y policlonal.

—Estudio contrastado esófago-gastro-duodenal y colónico, sin alteraciones de significación.

Estudio centellográfico pancreático con seleniometionina, que no mostró anomalías.

—La colpocitología y el examen ginecológico especializado no evidenciaron elementos lesionales de importancia.

—Estudio oftalmológico y urológico especializados, normales. Urografía endovenosa normal.

—La flebografía de miembros inferiores (realizada en forma diferida, en el 39º día), no permitió visualizar los troncos venosos de la pierna, y no pudo completarse por intenso dolor en áreas de inyección del contraste.

Se inicia desde el día 1 (tomando como día cero el ingreso), tratamiento con heparinato de calcio a dosis de 0.5 ml s/c (2.500 U.) cada 12 horas.

Sin haberse establecido una relación diagnóstica entre la administración del dicumarol y las lesiones cutáneas, en los días 5, 6 y 7 se administran 200 mg, 100 mg y 100 mg respectivamente, de biscumacetato de



FIG. 2.—Agravación y aparición de nuevas lesiones post-administración de Tromexán. A: a nivel de dorso y B: planta de pies. C: lesión posterior de pierna derecha

etilo, en una dosis diaria. En el día 7 se asiste al súbito aumento del edema en ambos pies y piernas, y aparición brusca de lesiones hemorrágicas similares a las anteriores, a nivel de dedos 2º, 3º y 4º del pie izquierdo y en sector posterior de pierna derecha a nivel aquiliano, dolorosas y con halo inflamatorio perilesional (Figs. 2-A, B y C). En ese momento, el tiempo de protrombina es del 5%. Se suspende la administración del dicumarínico, reiniciándose la heparina a dosis de isocoagulabilidad. No se asisten a otros fenómenos hemorrágicos cutáneos ni extracutáneos. El resto del estudio de la crisis sanguínea es normal. Los valores de protrombina se normalizan ulteriormente en una curva paulatina, que recién alcanza el 100% al día 46.

La biopsia de piel del borde de la lesión (Figs. 3-A, B, C y D), tomada al 11º día de instalada la misma, mostró una lesión necrotizante y hemorrágica dermohipodérmica, con vesícula dermo-epidérmica a contenido hemorrágico; trombosis arteriolas, venulares y capilares con muy escaso exudado inflamatorio (biopsia muy diferida). En la zona límite lesional hay vasos trombosados con desaparición parcial de la limitante elástica interna, que con técnica de orceína se ve fragmentada y desaparecida en sectores (Fig. 3-D), con alteraciones de la capa media. Los elementos anatómicos son compatibles con una angieítis de hipersensibilidad evolucionada (Dr. W. Acosta Ferreira).

Se adopta una actitud expectante con las lesiones, asistiéndose a la caída espontánea de la costra epidérmica negra en los dedos, con restitución ad integrum, excepto en los dedos gruesos. A nivel de la región glútea y posterior de pierna, caída de escara y cicatrización por segunda. Requirió amputación de ambos dedos gruesos que se siguió de cierre primario en ambos muñones.

## DISCUSION

El caso presentado se superpone clínicamente y por su forma evolutiva, a los cuadros relacionados en la literatura consecutivos a la administración de derivados cumarínicos y fenindiona, quedando demostrada de manera casi experimental, la íntima relación entre la administración del anticoagulante y la aparición de lesiones cutáneas. Estas muestran la clínica y la histopatología de una angieítis cutánea necrotizante.

En nuestro medio no hay referidos casos similares por estos fármacos.

Los dicumarínicos, junto con la indandiona, actúan como antivitaminas K. Circulan en el plasma unidos a la albúmina y son catabolizados a nivel de los microsomas hepatocíticos. Por su acción farmacológica, entrañan una disminución de los factores II, VII, X y IX. En sujetos tratados con antivitaminas K (AVK), el hígado sintetiza una proteína que se comporta como inhibidor circulante de la trombin formación, se le denomina PIVKA (Protein Induced by Vitamin K Antagonists) y su acción parece dirigirse esencialmente contra el factor X. Esta proteína tiene propiedades antigénicas (8), y cabe preguntarse si participa en la patogenia de las angieítis provocadas por estas drogas.

Mediante estudios en gemelos idénticos, se ha evidenciado que en la manera de metabolizar el dicumarol, el organismo obedece a herencia poligénica o multifactorial, con una curva de eliminación independiente de factores ambientales (16). No obstante esto, hay situaciones clínicas de hiperactividad farmacológica de las AVK provocadas por antibióticos que destruyen la flora intestinal, drogas que liberan la antivítamina K de la proteína portadora, inhibidores de las enzimas que catabolizan los dicumarínicos, etc. (8).

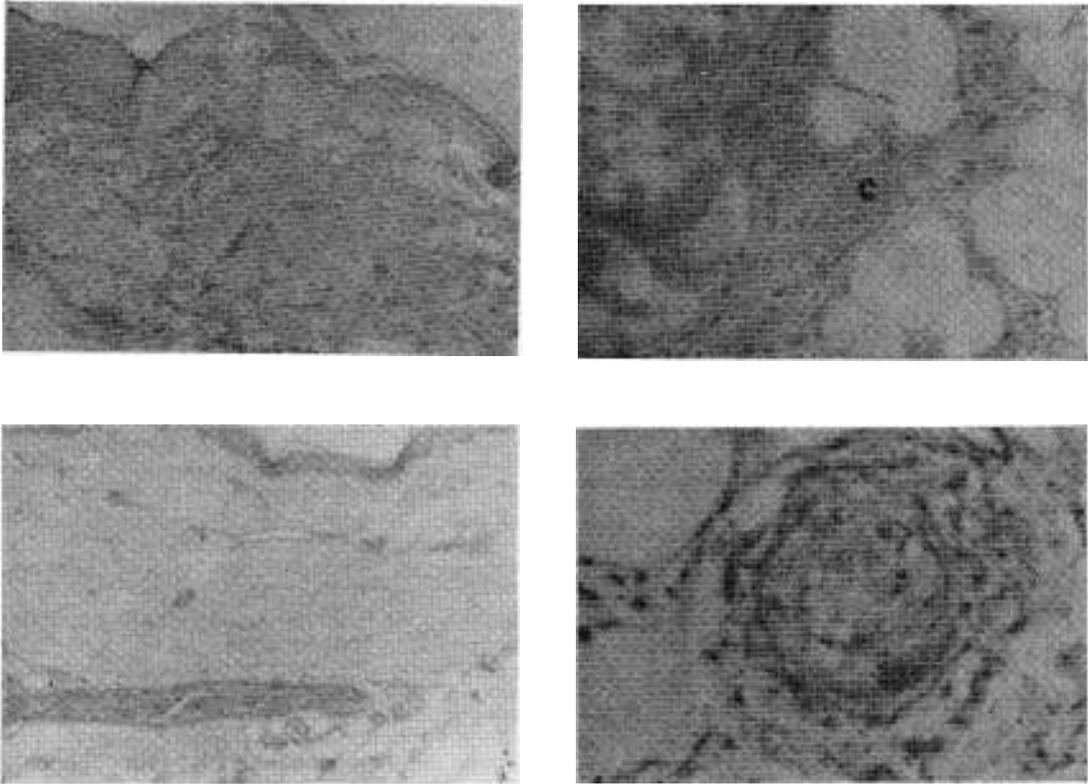


FIG. 3.—Histopatología de lesión cutánea. Biopsia al 11º día de aparición de la lesión. A: Hematoxilina-eosina. Límite dermo-epidérmico mostrando área de necrosis dérmica, vesícula intraepidérmica y ampolla dermo-epidérmica. Área de necrosis hemorrágica y su límite. B: Infiltrado hemorrágico que separa adipocitos. Capilar con trombo oclusivo (C). Paniculitis leve. C: Zona de piel aparentemente normal. Arteriola del límite dermo-hipodérmico con trombosis oclusiva (Trombo fibrinoideo) en toda su extensión. D: Técnica de creceína. Arteriola con destrucción de la limitante elástica interna y de la capa muscular, con proceso productivo (fibroblastos) que ha obstruido la luz del vaso. Es una lesión de tipo arteritis necrotizante evolucionada.

**CONCEPTOS ETIOPATOGENICOS**

Copeman & Ryan (2) y Copeman (3), en excelentes trabajos han estudiado la histopatología y patogenia de las angeítis cutáneas necrotizantes, resaltando que estas formas, en sus aspectos más floridos, se caracterizan por lesiones purpúricas, necrótico-ulcerativas y necrótico-hemorrágicas.

Tanto la patogenia como una clasificación racional y objetiva de este tipo de lesiones, ha suscitado gran interés en numerosos estudios clínicos y experimentales. No obstante persiste enorme confusión por la multiplicidad de términos empleados para designar cuadros semejantes en su patogenia e histología.

Varios autores recientemente han insistido en la necesidad de basar las clasificaciones —y de ellas algunos criterios terapéuticos— en el aspecto histológico de las lesiones. Surge así la jerarquización de dos elementos morfológicos primordiales: el calibre de los vasos comprometidos y el tipo celular del infiltrado, al microscopio de luz. Copeman & Ryan resumen estos criterios en una clasificación muy racional (2):

**I. — Angeítis cutáneas de pequeños vasos.**

- a) Infiltrado polimorfonuclear (ej.: vasculitis alérgicas).
- b) Infiltrado linfocítico (ej.: eritema multiforme).
- c) Infiltrado granulomatoso (ej.: granulomatosis de Wegener, vasculitis granulomatosas infecciosas, y también las formas focales de variedades sistémicas).

**II. — Angeítis cutáneas de vasos mayores.**

- a) Infiltrado polimorfonuclear (ej.: poliarteritis nodosa).
- b) Infiltrado linfocítico (ej.: eritema nodoso, lupus).
- c) Infiltrado granulomatoso (ej.: vasculitis nodulares no tuberculosas).

Las angeítis cutáneas necrotizantes se caracterizan por lesiones en las cuales persisten los polimorfonucleares y por la presencia de inmunoglobulinas, complemento y fibrina dentro y fuera de la pared de los vasos cutáneos (3).

Cualquiera sea la forma considerada, el mecanismo íntimo de las lesiones vasculares está determinado por la sucesión de los siguientes hechos:

1. Daño de la pared vascular.
2. Depósito fibrino-plaquetario.
3. Modificaciones secundarias vasculares y tisulares resultantes de 1 y 2.

### 1. — El daño vascular.

El cemento intercelular del endotelio capilar es altamente susceptible a cambios físicos y químicos. La lesión endotelial determina el inicio de una cadena de hechos que finalizan en las lesiones cutáneas, desde el simple edema focal a la necrosis extensiva de tejidos.

Hay múltiples agentes que pueden lesionar la pared de los vasos de calibre reducido, dándosele peculiar importancia a las toxinas bacteriana, complejos antígeno anticuerpo, varios fármacos y productos químicos, el aumento de la presión venosa, el traumatismo directo, etc. (2, 3, 4, 6, 7, 10, 12). La fijación antígeno-anticuerpo puede provocar lesión en células portadoras, sea por acción directa (anticuerpos citotóxicos verdaderos) o por fijación secundaria del complemento. Estos mecanismos estarían en la base de los "púrpuras medicamentosos".

La presencia de complejos antígeno-anticuerpo a nivel de la pared de los vasos cutáneos en el curso de anguitis necrotizantes ha sido claramente demostrada (3), evidenciando mediante inmunofluorescencia, la presencia de inmunoglobulinas y complemento dentro y alrededor de los vasos de la piel, en forma experimental y clínica, con signos de daño vascular predominante en capilares y vénulas.

El dicumarol y sus derivados pueden producir cambios tóxicos histológicos consistentes en edema, vacuolización y proliferación endotelial, así como cambios necróticos de la túnica media de los vasos (7, 10, 12).

El aumento de la presión venosa ha sido incriminado como causante de lesiones de la microcirculación, consecutiva a la distensión de vasos, enlentecimiento circulatorio (3), e hiperdiapédesis de elementos formes (12). Esto tiene real importancia en el desencadenamiento y topografía de las lesiones en el caso que presentamos y similares.

### 2. — El depósito fibrinoplaquetario.

Se acepta actualmente que el material fibrinóide de las anguitis está compuesto predominantemente por fibrina (2) en acúmulos en que las plaquetas participan desde su inicio por agregación irreversible. Los factores que intervienen en el inicio y prosecución del depósito fibrino-plaquetario, una vez producido el daño endotelial, serían:

La presencia de complejos inmunes circulantes, que cumplen dos cometidos altamente significativos: lesión endotelial e inducción del

fenómeno de "release" (liberación de ADP) para la agregación plaquetaria (3, 8).

—La hiperviscosidad sanguínea, por cualquiera de sus causas, es favorecedora de estasis circulatoria y por ende, facilita el depósito fibrinoplaquetario y de complejos antígeno-anticuerpo circulantes.

—El enlentecimiento circulatorio por aumento de la presión venosa central o periférica sectorial (insuficiencia cardíaca y trombosis venosas), es causante de lesiones de pequeños vasos a la vez que favorece el depósito de complejos inmunes circulantes. Las zonas del cuerpo que soportan mayor presión venosa gravitacional (miembros inferiores) o compresiones externas prolongadas (regiones glúteas) son asiento preferencial de este tipo de lesiones, como ha sido resaltado por numerosos autores (2, 3, 5, 10, 15). En los miembros inferiores, los vasos venosos superficiales muestran cambios morfológicos con la edad y el efecto de la gravedad. Algunos vasos del dermis papilar se vuelven tortuosos, con flujo turbulento y enlentecido (2, 3).

En la recopilación de Nalbandian (10), en 87 casos de necrosis hemorrágica cutánea por cumarínicos, 50 presentaban lesiones en miembros inferiores, 11 en regiones glúteas y en 20 había lesión de mama. Estas últimas, sobre todo en mujeres obesas, de mamas péndulas (3, 10, 14).

—Varios polipéptidos inhiben el mecanismo de la fibrinólisis. De especial interés son los productos liberados localmente a punto de partida plaquetario y por el daño tisular, que permiten la prosecución de la agregación fibrinoplaquetaria, o por el contrario, crean una hiperfibrinólisis local que explica las formas hemorrágicas (2).

### 3. — Consecuencias del daño vascular y depósito fibrino-plaquetario.

El fenómeno inicial es la obstrucción vascular que lleva a la necrobiosis del sector comprometido, en una extensión impredecible. En la histología del caso que presentamos, es evidente el bloqueo de pequeños vasos dermohipodérmicos en los límites de la lesión, con trombo fibrinoideo (Figs. 3 B y C).

Por la lesión vascular y tisular se asiste a la liberación de sustancias vasoactivas, cuya resultancia es la vasodilatación regional, el edema y la extravasación de elementos formes. Las anguitis necrotizantes en sus etapas precoces, presentan fundamentalmente un exudado polimorfonuclear, probablemente por activación de la fracción C3 del complemento, que ejerce quimiotactismo sobre dichas células. La predominancia del exudado eritrocitario que se observa en las formas hemorrágicas, en especial por cumarínicos, no se considera vinculada a trastornos sistémicos de la crisis, sino a una hiperactividad fibrinolítica local. La hemorragia y el bloqueo vascular son dos fenómenos separados, influenciados por la actividad fibrinolítica (2). En nuestro caso, como en

los demás reportados por administración de cumarínicos, el infiltrado es casi exclusivamente hemorrágico.

En prácticamente todos los casos referidos en la literatura incluyendo el nuestro, las dosis administradas del anticoagulante estaban dentro del rango terapéutico, y existió un tiempo de latencia variable —de 2 a 8 días— entre el inicio del tratamiento y la aparición de lesiones.

No existe paralelismo entre el descenso del tiempo de protrombina provocado por antivitamina K y la aparición de lesiones purpúricas o hemorrágicas (12). Spaet sostiene en base a datos experimentales y clínicos que el eje de los fenómenos hemorrágicos de esta naturaleza es una alteración vascular. El efecto tóxico de los dicumarínicos sobre el endotelio vascular, se ha demostrado que precede a la caída del tiempo de protrombina (10).

En el caso presentado, el descenso del tiempo de protrombina fue muy importante, sin acompañarse de otros fenómenos hemorrágicos. La curva de recuperación a niveles basales fue extremadamente lenta (normal en sujetos sanos: 4 días), lo que sugiere un trastorno en el manejo metabólico de la droga o un déficit en la síntesis hepática de protrombina. Aparte de 3 casos reportados por Jordal (7) y el presente, los descensos del tiempo de protrombina en la casuística revisada estuvieron dentro de los niveles esperados, conforme las dosis de dicumarol administradas.

Todos los casos de la literatura han sido en pacientes en el curso de trombosis venosas. No se ha descrito ningún caso en pacientes con infarto de miocardio o arteriopatías tratados con dicumarol y derivados. Ferrari y col. (6) refiere un caso de angéitís cutánea necrotizante consecutivas a sulfamidas, con lesiones en todo similares a las vistas con dicumarínicos.

Pueden dar lugar a dudas en el diagnóstico diferencial, dos cuadros: la gangrena venosa y la necrosis isquémica de la extremidad inferior. La primera se presenta en el curso de la flegmasia cerúlea dolens, con compromiso casi siempre unilateral, sin los tiempos de latencia habituales cuando se asocia tratamiento con antivitamina K, con desarrollo progresivo (no explosivo y detenido), con enfermedad maligna subyacente casi siempre, sin caracteres de proceso inmunitario activo y casi uniformemente mortal.

La necrosis isquémica por insuficiencia arterial distal del miembro inferior es habitualmente unilateral, con abolición de pulsos y sin historia de trombosis venosa reciente; cursa en forma progresiva, sin cortejo inflamatorio. Casi siempre existe la historia de claudicación intermitente previa o el episodio isquémico agudo de una embolia arterial de causa central evidenciable.

La confusión diagnóstica con el último proceso, ha llevado a amputaciones innecesarias (7).

En la conducción terapéutica, debe dominar la actitud expectante, ya que frecuentemente la pérdida de sustancia definitiva es mucho menor de lo que hacen suponer las lesiones iniciales (7, 14, 15).

Del punto de vista medicamentoso, no está unánimemente aceptado el beneficio de los corticoides en la necrosis hemorrágica por dicumarínicos y similares, aunque su acción es positiva en disminuir el complejo inflamatorio secundario inicial (10).

La antibioterapia tiene cabida en etapa de lesiones abiertas.

La concomitancia de tromboembolismo pulmonar obliga al uso de anticoagulantes; se dará preferencia a la heparina. En muchos casos publicados, la prosecución *no interrumpida* del tratamiento con dicumarol en presencia de las lesiones, no agravó las existentes ni dio lugar a la aparición de nuevas lesiones (7, 10, 15). Ante niveles muy descendidos del tiempo de protrombina, está indicado el uso de vitamina K.

Pese a su rareza, debe tenerse en cuenta el riesgo de la administración de antagonistas de la vitamina K en mujeres de edad media portadoras de trombosis venosa en evolución.

## RESUME

### Necrose cutanée au cours du traitement avec derives cumarínicos.

On présente un cas de nécrose cutanée au cours du traitement avec dérivés cumarínicos dans une malade avec une thrombose veineuse bilatérale des membres inférieurs.

Auprès la paraclinique on établit le diagnostic d'angéite cutanée nécrotisante semblable aux cas publiés.

On souligne les bénéfices d'une attitude conservatrice dans le traitement des lésions cutanées.

## SUMMARY

### Cutaneous Necrosis during Treatment with Coumarin Derivates.

A patient with bilateral venous thrombosis of lower limbs presented cutaneous thrombosis during treatment with coumarin derivates.

Diagnosis of necrotizing cutaneous angéitís is established on the basis of humoral signs of immunological hyperactivity and hystopathological findings.

The convenience of an initially conservative attitude with respect to cutaneous lesions is stressed in this paper.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BULOW S and SAGER PH. Venous gangrene. *Acta Chir Scand*, 141: 272, 1975.
2. COPEMAN PWM and RYAN TJ. The problem of classification of cutaneous angéitís with reference to histopathology and pathogenesis. *Br J Derm*, 82, Suppl. 5: 2, 1970.

3. COPEMAN PWM. Investigations into the pathogenesis of acute cutaneous angitis. *Br J Derm*, 82: Suppl. 5, 51, 1970.
4. DOMONKOS AN. Tratado de Dermatología de Andrews. 2 ed. Barcelona, Salvat, 1975.
5. DUVERNE MJ et BONNAYME MR. Les manifestations nécrotiques cutanées au cours des traitements par anticoagulants de synthèse. *J Med Lyon*, 39: 230 1958.
6. FERRARI M, MUXI F, RODRIGUEZ-JOANICO L, PAZOS S, BENAVIDEZ C, VENTURA J, BIELLI H, ARRIGONI M, MELOGNO C, WOLOCZYN P, CASTIGLIONI AM, DOS SANTOS MV, ACOSTA FERREIRA W y VIGNALE R. Vasculitis necrosantes alérgicas de origen medicamentoso. *Nuevos Ach Urug Med Esp*, 1: 7, 1970.
7. JORDAL R. Necrosing cutaneous haemorrhages as a complication in dicumarol treatment. *Acta Med Scand*, 154: 477, 1956.
8. LARRIEU MJ et MARCEL GA. Modifications de l'hémostasie d'origine médicamenteuse. *Rev Prat*, 21: 1397, 1971.
9. MERKLEN FP, MIKOL C et RENOUX M. Nécroses superficielles cutanées étendues en cours de traitement par anticoagulants. *Bull Soc Franc Dermat Syph*, 69: 875, 1962.
10. NALBANDIAN RM, MADER IJ, BARRETT JL, PEARCE JF and RUPP EC. Petechiae, ecchymoses and necrosis of skin induced by coumarin congeners. *JAMA*, 192: 603, 1965.
11. PERKINS J. Phenindione sensitivity. *Lancet*, 1: 127, 1962.
12. SPAET TH. Vascular factors in the pathogenesis of hemorrhagic syndromes. *Blood*, 7: 641, 1952.
13. THIVOLET J. La place et la signification des réactions cutanées aux médicaments en pathologie. *Rev Prat*, 25: 4497, 1975.
14. TONG D. Haemorrhagic necrosis of the breast complicating anticagulant therapy and mitral stenosis. *Br J Surg*, 58: 624, 1971.
15. VERHAGEN H. Local haemorrhage and necrosis of the skin and underlying tissues, during anti-coagulant therapy with dicumarol or dicumacyl. *Acta Med Scand*, 148: 453, 1954.
16. VESELL ES. Factores poligénicos que controlan la respuesta a las drogas. *Clin Med North Am*, 58: 951, 1974.