

NECROSIS DE LA MAMA FEMENINA COMO COMPLICACION DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

A. ALMAZAN,* F. LOZANO SANCHEZ,** M. RAMOS BOYERO,*
J. L. DEL VILLAR GALAN*** y A. GOMEZ ALONSO****

**Hospital Clínico Universitario. Cátedra de Patología Quirúrgica
(Prof. A. Gómez Alonso). Facultad de Medicina. Salamanca (España).**

Introducción

Los derivados cumarínicos producen a veces lesiones cutáneas hemorrágicas secundarias a la depresión de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y otras alteraciones de la piel no hemorrágicas, como urticaria, dermatitis y el llamado «síndrome de los dedos azules» («purple toes syndrome») (1 y 2).

Una complicación seria e impredecible es, sin embargo, la necrosis de la piel, tejido subcutáneo y, a veces, tejidos blandos subyacentes (3 a 7), más frecuentemente asociada a bishidroxycumarina (Dicumarol) (3, 7 y 8), y cuya naturaleza es desconocida.

El propósito de la presente comunicación es informar de un caso de necrosis mamaria en una paciente tratada con Dicumarol por Trombosis Venosa Profunda, al mismo tiempo que se realiza una revisión de la literatura con discusión de la probable etiología y posibilidad de profilaxis y tratamiento.

Informe del caso.

Una mujer de 57 años ingresa de urgencia en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, por presentar un cuadro abdominal agudo diagnosticado como hernia hiatal paraesofágica estrangulada, siendo inmediatamente intervenida y practicada la pertinente corrección quirúrgica del problema. El postoperatorio es tormentoso, presentándose infección urinaria, de la herida laparotómica y sepsis, procesos todos que se resuelven satisfactoriamente.

A los 22 días del postoperatorio, una vez superadas las complicaciones anteriores, la paciente aqueja dolor e hinchazón en miembro inferior

* Médicos Adjuntos.

** Médico Residente III.

*** Jefe de Servicio.

**** Catedrático, Jefe del Departamento.

derecho, confirmado mediante la clínica y exámenes Doppler y Pletismo-grafía de Impedancia como Trombosis Venosa Profunda fémoro-poplitea derecha. Se inicia anticoagulación según nuestra técnica habitual de heparina endovenosa en perfusión continua con ayuda de bomba eléctrica, a dosis variables según los controles analíticos de Tiempo de Howell y Trombina, manteniéndolos entre dos y tres veces sus valores controles (9) (fig. 1).

A los siete días de iniciada la heparinización, se inician anticoagulantes orales (Dicumarol), coincidiendo ambos tratamientos 48-72 horas hasta que el Tiempo de Protrombina y Trombotest alcanzan niveles terapéuticos (20-25 % y 5-15 % de los valores normales, respectivamente), suspendiendo entonces la heparina.

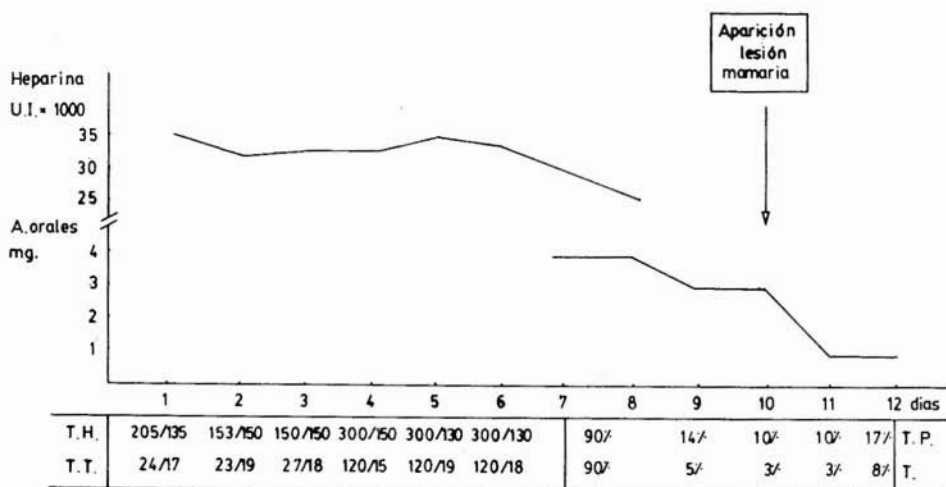


Fig. 1. — Dosis de heparina y anticoagulantes orales con sus respectivos controles analíticos y fecha de aparición de la lesión.

Pasadas más de 72 horas de iniciada la anticoagulación oral y más de 24 tras la suspensión de la heparina, sin mediar traumatismo alguno, la paciente se quejó de dolor en mama derecha que, examinada, demostró aumento de tamaño con ligera cianosis en el cuadrante inferointerno, siendo toda ella muy dolorosa al tacto. Coincidiendo con el cuadro no se registró elevación térmica, habiéndose administrado ese día a la paciente 3 mg de Dicumarol, con un total de 14 mg desde el comienzo del tratamiento. Los controles analíticos del mismo día arrojaron los siguientes resultados: Tiempo de Protrombina: 10 %; Trombotest: 3 %; plaquetas: 326.000 (figura 1). No se realizaron estudios de fibrinógeno ni F.P.D. La fórmula y recuento leucocitario fueron normales. Se apreció una anemia normocítica y normocrómica, que la paciente venía ya padeciendo anteriormente, siendo su estado general excelente.

Dadas las bajas cifras del Tiempo de Protrombina y Trombotest, se tuvo la sospecha de una hemorragia intramamaria, reduciéndose la dosis de Dicumarol, sin retirarlo, dada la trombosis venosa. No se administró terapéutica sistémica de antibióticos, corticoides, heparina ni vitamina K₁. Únicamente se realizó tratamiento local de aplicación de calor seco.

En los días siguientes la mama continuó aumentada de tamaño y muy dolorosa al tacto, apareciendo sobre la zona previamente cianótica una sufusión hemorrágica y algunas flictenas de contenido serohemorrágico cuyo cultivo fue estéril. La zona periférica aparecía con una coloración púrpura (fig. 2).

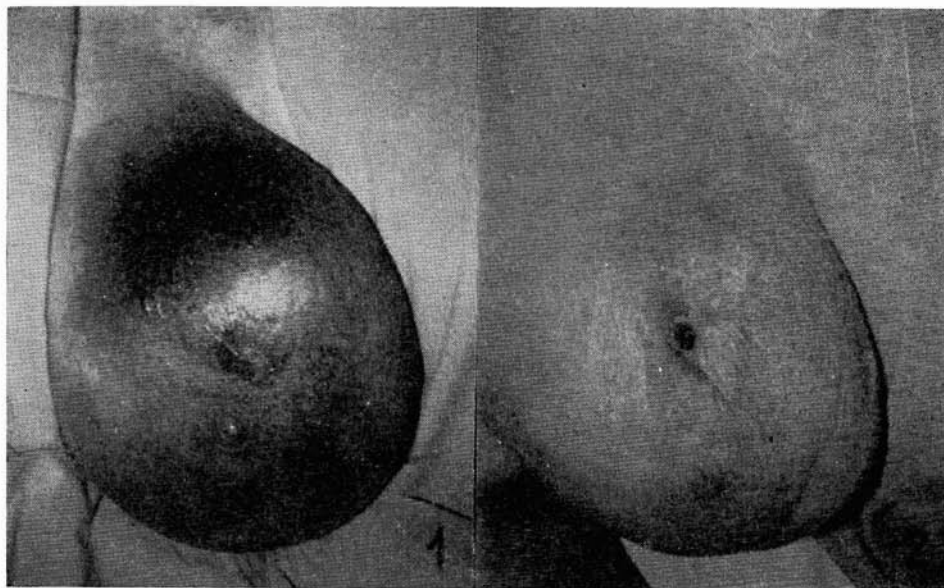


Fig. 2.—Lesión mamaria por Dicumarol totalmente desarrollada.

Fig. 3.—Lesión mamaria por Dicumarol. Estado cicatrizal a los tres meses del desbridamiento.

Progresivamente, la zona hemorrágica fue delimitándose y necrosándose, con un margen de piel hiperémica, decidiéndose al 25 día de iniciada la lesión y ante la falta de respuesta al tratamiento local y aparición de hipertermia el drenaje de un posible absceso y excisión del tejido necrosado. Al incidir la lesión se obtuvo un exudado seropurulento en escasa cantidad (cuyo cultivo fue informado posteriormente como estéril) y abundante tejido necrosado que, desgraciadamente, no fue objeto de análisis histológico. No se evidencia ni hemorragia ni hematoma antiguo.

Mediante curas locales, la evolución posterior fue hacia la cicatrización con retracción del resto de la mama (fig. 3), sin aparición de nuevas lesiones, dándose de alta el día 81 desde su ingreso inicial, en buen estado general.

En revisiones posteriores, la enferma se encuentra perfectamente. A los cuatro meses se le retiraron gradualmente los anticoagulantes orales, habiéndose practicado una mamografía en la que no se aprecia alteración sugestiva de malignidad.

Discusión

Muy posiblemente fuesen **Flood** y cols. los que en 1943 (10) describieron por primera vez un caso de gangrena de la mama en una paciente tratada con Dicumarol por «Tromboflebitis migrans disseminata», aunque no achacaron el problema a la droga, a la sazón recién introducida, sino a la misma enfermedad objeto del tratamiento.

Nueve años más tarde, el holandés **Verhagen** (11), tiene el mérito de haber sido el primero en establecer relación entre los anticoagulantes orales y necrosis de tejidos blandos. Desde entonces, la literatura europea y americana ha conocido varios informes de este tipo (3-8, 12-20).

Ocasionalmente, otras causas originan gangrena de la mama, por ejemplo trauma, diabetes, envenenamiento con monóxido de carbono o trombosis venosa local «idiopática» (19-23). Cuando los anticoagulantes orales son los responsables de una necrosis dérmica resaltan, en la revisión llevada a cabo por nosotros, las siguientes características:

1. Predominio de mujeres adultas en el 90 % de los casos. (Aunque los hombres no han desarrollado las lesiones típicas de la mama, algunos han presentado necrosis cutáneas extramamarias).
2. Aparición súbita.
3. Presentación dentro de la primera semana de la instauración de los anticoagulantes orales (8, 24) y generalmente dentro de las 72 horas (3).
4. Pacientes generalmente obesas.
5. Las lesiones tienden a ocurrir en lugares con abundante grasa subcutánea, como muslos y glúteos, y menos frecuentemente en abdomen y mamas (3, 13). La piel de la cara, cuello y manos nunca ha sido afectada (8, 25), y las lesiones son independientes de los dermatomas.
6. Extensión y gravedad de las lesiones variable, algunas resolviéndose espontáneamente y otras requiriendo injertos de piel o amputaciones (3, 4). Se han comunicado incluso algunos éxitos (3, 4, 26).
7. Caso de afectar a las mamas, es raramente bilateral. Hay un único caso descrito por **DiCato** (13).
8. No depende de la previa exposición de la droga; y se ha descrito con todos los anticoagulantes orales en el mercado mundial (7, 28).
9. La aparición de la lesión no guarda relación con los niveles del Tiempo de Protrombina y Trombotest.
10. La continuación del mismo régimen anticoagulante no ha dado lugar a la aparición de nuevas lesiones, exacerbación de las existentes o dificultad en la cicatrización (3-8, 11-20).
11. La anatomía patológica señala, virtualmente siempre, la presencia de vénulas, arteriolas y capilares trombosados (4, 7, 8, 9, 18, 19).

Patogenia

La patogenia de esta entidad es desconocida. En los primeros informes se interpretó como un simple fenómeno hemorrágico (25), teoría defendida en años siguientes por otros autores (20, 28), y aún recientemente (29) se ha sugerido que las lesiones representan hemorragias en áreas de inflamación no específica de la piel.

No existe, desde luego, evidencia de que una simple sobreanticoagulación sea la responsable etiológica, ya que la heparina sola no produce estas lesiones (7), ni se ha presentado en pacientes sangrantes como resultado de anticoagulación excesiva. Aunque se ha hallado en algunos casos evidencia de hemorragia parenquimatosa (12) o dérmica (13), el resto de las publicaciones hace expresa mención precisamente de la inexistencia de fenómenos hemorrágicos o hematomas. En efecto, la triada más frecuente en los exámenes histológicos es necrosis importante, trombosis venosa y arteritis necrotizante (5, 6, 24, 25), características muy diferentes de las causadas por la hemorragia. Basados en estos hallazgos, algunos autores consideran la lesión como una arteritis necrotizante (7, 30). Otros, en cambio, no encontraron evidencia de arteritis en sus casos (3, 13).

Ciertas teorías explican la necrosis como debida a la ya de antiguo conocida acción tóxica directa de los derivados cumarínicos sobre el endotelio vascular y subsiguiente trombosis, particularmente de las vénulas dérmicas, descrita en experimentos animales hace ya muchos años por **McCarter** (31).

El corto intervalo entre la administración de la droga y el comienzo de la reacción tisular sugiere una reacción de tipo alérgico, con la característica de que ni la retirada ni la continuación del medicamento varía el curso progresivo de la lesión.

La similitud de la lesión histológica de la necrosis por anticoagulantes orales, reacción localizada de Shwartzman, y la lesión cutánea de la «Púrpura Fúlminans» (13) ha llevado a algunos a interpretar que el origen de la gangrena en estos casos sea una coagulopatía intravascular diseminada subaguda (13-15). El efecto beneficioso de la heparina (12, 13, 24), y de la estreptokinasa (32) en algunas ocasiones similares parecen dar base a dicha teoría. Desgraciadamente, sólo en contadas publicaciones existen datos analíticos que permitan confirmar la existencia de una coagulación diseminada intravascular (13), y en nuestro caso no disponemos de ellos. La clarificación del papel de la coagulación diseminada intravascular en la necrosis por dicumarínicos exigirá estudios extensos y sistemáticos de la coagulación efectuados tempranamente en aquellos pacientes que en el futuro presenten esta complicación.

Factor VII

Muy recientemente, la discusión etiopatogénica se ha centrado en torno al papel del Factor VII de la coagulación.

Kirby y Brearley (16) reafirman la antigua teoría hemorrágica, sugiriendo que la necrosis de la piel complicando la terapia anticoagulante oral es debida a una sobreanticoagulación por dosis excesivas de comienzo, lo que originaría deficiencia de ciertos factores de la coagulación, en

especial del Factor VII. Ello conduciría a hemorragia en la dermis. Permanece, sin embargo, sin explicación la trombosis venosa observada histológicamente casi de una manera sistemática.

Existe hoy sólida evidencia, no obstante, de que la deficiencia del Factor VII no protege contra la trombosis y puede, en cambio, predisponer a ella (33), reforzando la idea de que sea el sistema intrínseco de la coagulación, ajeno al Factor VII, el fundamental en desencadenar trombosis intravascular, si bien hoy se afirma la interacción de ambas vías (34).

Estas observaciones son importantes en el problema que nos ocupa. El Trombotest es una medida del sistema extrínseco de la coagulación. Una cifra baja del mismo señala, entre otros, un descenso del nivel del Factor VII. La trombosis intravascular puede de todas formas ocurrir a través del sistema intrínseco. Si la trombosis es suficientemente extensa, la epidermis suprayacente se necrosará (18).

En efecto, algunos casos se han observado en pacientes hiperanticoagulados, según los «tests» correspondientes, y habiendo recibido dosis elevadas de comienzo (40-100 mg de Warfarina). Nuestro caso podía considerarse uno más, dadas las bajas cifras de Tiempo y Protrombina y Trombotest registradas el día de aparición del cuadro (fig. 1). Sin embargo, no consideramos dosis excesivas de comienzo 4 mg de Dicumarol («Sintrom»), durante dos días, y 3 mg al tercero, que fueron las administradas. Por otra parte, **DiCato** ha informado de un caso de necrosis bilateral de mama en una paciente sin sobrecarga inicial (2'5 mg. de Warfarina diarios), que desarrolló una coagulación diseminada intravascular (13), y ya queda dicho que el Tiempo de Protrombina y Trombotest se encuentran dentro de los márgenes terapéuticos en muchos casos.

Profilaxis y tratamiento

Parece, pues, obvio que existen muchos factores desconocidos en esta complicación de la terapia anticoagulante oral, lo que hace que no exista posibilidad de prevención ni método efectivo de tratamiento del proceso una vez iniciado. Esteroides, vitamina K₁, hipotermia local, vitamina C y bloqueo simpático se han empleado sin efecto beneficioso. Basados en la teoría de déficit del Factor VII, se ha sugerido la administración del mismo en forma de plasma fresco si el Trombotest cae por debajo del 6 %, sin que exista hasta el momento experiencia publicada al respecto (13). Localmente, en necrosis mamaria se han aconsejado desde la simple limpieza y dejar a su evolución natural la eliminación del tejido necrosado (12), al desbridamiento y extirpación del tejido necrótico con procedimientos reconstructivos posteriores, si son necesarios, y hasta mastectomía simple (7, 13). Nuestro caso evolucionó bien con calor local, simple desbridamiento y curas locales posteriores.

RESUMEN

Una complicación seria e impredecible en la terapia anticoagulante oral es la necrosis de la piel, tejido subcutáneo y, a veces, tejidos blandos subyacentes.

Se comunica un caso de necrosis de la mama en una paciente tratada con Dicumarol por Trombosis Venosa Profunda. De la revisión de la literatura se desprende la ignorancia sobre su etiología y, por tanto, ausencia de profilaxis o tratamiento efectivo.

Se sugiere la práctica de estudios exhaustivos tempranos de la coagulación en casos futuros, como línea de investigación etiopatogénica.

SUMMARY

The skin and subcutaneous necrosis as a complication of coumarin therapy is commented on. One case of a woman with breast necrosis due to this drug is exposed. Early comprehensive coagulation studies are suggested in this condition.

BIBLIOGRAFIA

1. Schiff, B. L. y Kern, A. B.: Cutaneous reactions to anticoagulants. «Arch. Dermatol.», 98: 136, 1978.
2. Feder, W. y Auerbach, R.: «Purple toes»; an uncommon sequelae of oral coumarin drug therapy. «Ann. Intern. Med.», 68: 1365, 1968.
3. Lacy, J. P. y Goodin, R. R.: Warfarin-induced necrosis of skin. (Carta). «Ann. Intern. Med.», 82: 381, 1975.
4. Bahadir, I.; E. C. y Fedde, C. W.: Soft tissue necrosis and gangrene complicating treatment with the coumarin derivatives. «Surgery», 145: 497, 1977.
5. Lempert, N.; Scharfman, B.; Propp, S. y Eckert, C.: Necrosis of breast: Unusual complication of coumarin therapy. «New York J. Med.», 71: 245, 1971.
6. Nedelman, H. L. y Kempson, R. L.: Necrosis of the breast: a rare complication of anticoagulant therapy. «Br. J. Surg.», 111: 728, 1966.
7. Davis, C. E., Jr.; Wiley, W. B. y Faulconer, R. J.: Necrosis of the female breast complicating oral anticoagulant treatment. «Ann Surg.», 175: 647, 1972.
8. Chua, F.; Chiscano, A. D.; Wukash, D. C.; Chapman, W. y Cooley, D. A.: Dermal gangrene. An unpredictable complication of coumarin therapy. «J. Thoracic. Cardiov. Surg.», 65: 238, 1973.
9. Lozano Sánchez, F.; Almazán Enriquez, A.; Ramos Boyero, M. y Gómez Alonso, A.: Heparinoterapia continua en la trombosis venosa profunda y su control en los tiempos de Howell y Trombina. Estudio prospectivo. «Angiología», 33: 272, 1981.
10. Flood, E. P.; Redish, M. H.; Bociek, S. J. y Shapiro, S.: Thrombophlebitis migrans disseminata: Report of a case in which gangrene of the breast occurred. «New York J. Med.», 43: 121, 1943.
11. Verhagen, H.: Local haemorrhage and necrosis of the skin and underlying tissues during anticoagulant therapy with Dicumarol or Dicumacyl. «Acta Med. Scandinav.», 148: 453, 1954.
12. Tong, D.: Haemorrhagic necrosis of the breast complicating anticoagulant therapy and mitral stenosis. «Brit. J. Surg.», 58: 624, 1971.
13. Di Cato, M. A. y Ellman, L.: Coumadin-induced necrosis of breast, disseminated intravascular coagulation, and hemolytic anemia. (Carta). «Ann. Intern. Med.», 83: 233, 1975.
14. Khon, D.: Warfarin-induced necrosis. (Carta). «Ann. Intern. Med.», 83: 580, 1975.
15. Tong, D.: Heparin therapy in coumadin breast necrosis. «Ann. Intern. Med.», 84: 222, 1976.
16. Kirby, J. D. y Brearley, R. L.: Prevention of warfarin-induced skin necrosis. «Brit. J. Dermat.», 98: 707, 1978.
17. Boss, J. M. y Summerly, R.: Prevention of warfarin-induced skin necrosis. «Brit. J. Dermat.», 100: 617, 1979.
18. Jones, R. R. y Cunningham, J.: Warfarin skin necrosis. The role of factor VII. «Brit. J. Dermat.», 100: 561, 1979.
19. Kipen, C. S.: Gangrene of the breast: a complication of anticoagulant therapy. «N. Engl. J. Med.», 265: 638, 1961.
20. Robin, G. C.; Levin, S. M. y Freund, M.: Breast haemorrhage and gangrene during anticoagulant therapy. «Brit. J. Surg.», 50: 773, 1964.
21. Switzer, P. K.: Gangrene of the breast associated with diabetes mellitus. «J. South Carolina Med. Assn.», 46: 42, 1950.
22. Tesar, O.: Gangrene of Breast and gangrene following carbon monoxide poisoning: Two rare cases. «Rhoxi. Chir.», 30: 132, 1951.
23. Boersma, D. y Engler, H.: Gangrenous breast from venous thrombosis. «Surgery», 54: 876, 1963.
24. Nalbandian, R. M.; Mader, I. J.; Barret, J. L.; Pearce, J. F. y Rupp, E. C.: Petechiae, ecchymoses and necrosis of skin induced by coumarin congeners. «J.A.M.A.», 192: 1077, 1965.
25. Koch-Weser, J.: Coumarin necrosis. «Ann. Int. Med.», 68: 1365, 1968.
26. Shneider, M. y D'Souza, C. R.: Cutaneous gangrene: a rare complication of coumarin therapy. «Canadian J. Surg.», 19: 64, 1976.
27. Korbitz, B. C.; Ramirez, G.; Mackman, S. y Davis, H. L.: Coumarin-induced skin necrosis in a sixteen year old girl. «Am. J. Cardiol.», 24: 420, 1969.
28. Mason, J. R.: Haemorrhage-induced breast gangrene. «Brit. J. Surg.», 57: 700, 1970.
29. Loeliger, E.; Paul, L. C.; Brummelen, van, P. y Balger, R.: Is coumarin-induced haemorrhagic necrosis of the skin the result of hypoproconvertinaemia bleeding in non-specifically inflamed skin patches? «Netherlands J. Med.», 18: 2, 1975.

30. **Faulconer, J. R.:** Discusión en: **Davis, C. E., Jr.,** y cols.: «Necrosis of the female breast». Cit. Supra en 7.
31. **McCarter, J. C.; Bingham, J. B. y Meyer, O. O.:** Studies on haemorrhagic agent 3,3' methylene bis (4 hydroxy coumarin). «Am. J. Pathol.», 20: 651, 1944.
32. **Preston, F. E. y Edwards, I. R.:** Postpartum purpura fulminans: successful management with streptokinase. «Br. Med. J.», 3: 329, 1973.
33. **Gershwin, M. E. y Gude, J. K.:** Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in congenital Factor VII deficiency. «New Engl. J. Med.», 288: 141, 1973.
34. **Fareed, J.; Messmore, H. L.; Fenton II, J. W. y Brynhos, K. M.:** «Advances in clinical haemostasis and thrombosis». Mesmore, H. L., Jr. (Ed.). Pergamon Press, N. York, 1981.