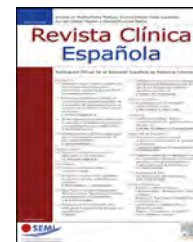




# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



## CORRESPONDENCIA

### Vasculitis leucocitoclástica secundaria a nuevos anticoagulantes orales

#### Leucocytoclastic vasculitis secondary to new oral anticoagulants

Sr. Director:

Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) son cada vez más empleados en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular, y en la prevención y tratamiento de las trombosis venosas profundas y embolismos pulmonares<sup>1</sup>. Su menor tasa de efectos secundarios y de interacciones farmacológicas, así como su mayor margen terapéutico que permite no realizar controles de laboratorio rutinarios, simplifica su uso en la práctica clínica<sup>2</sup>. Sin embargo, no están exentos de efectos adversos. Desde el año 2014 han sido descritos 9 casos de vasculitis leucocitoclástica (VL) asociada al consumo de NACO. Aportamos 2 nuevos casos clínicos, así como la primera revisión de la literatura existente hasta la fecha.

Presentamos a 2 mujeres de 87 y 84 años, respectivamente, que iniciaron terapia anticoagulante tras detectarse una fibrilación auricular no valvular. La primera consultó 5 meses después del inicio de apixabán por la aparición de lesiones purpúrico-necróticas dolorosas en las 4 extremidades (fig. 1) sin otra clínica sistémica asociada. En la analítica sanguínea solamente destacaba una elevación de reactivantes de fase aguda, resultando el resto de parámetros, incluidos complemento, anticuerpos antinucleares (ANA) y crioglobulinas, anodinos. En la biopsia cutánea podían observarse a nivel de los vasos dérmicos tumefacción del endotelio con neutrófilos permeando la pared vascular y leucocitoclasia. Con el diagnóstico de VL se inició corticoterapia sistémica. Ante la ausencia de otros posibles desencadenantes y sin poder descartar el origen farmacológico se suspendió apixabán y se sustituyó por heparina. Las lesiones evolucionaron favorablemente, pudiendo ser dada de alta unas semanas después.

En la segunda paciente, 2 días después del inicio de edoxabán, aparecieron ampollas hemorrágicas en ambas extremidades inferiores. Se sustituyó por dabigatrán, pero las lesiones continuaron progresando con aparición de necrosis, por lo que tras 4 semanas se decidió sustituir el tratamiento anticoagulante por heparina y remitir al



Figura 1 Lesiones papulosas purpúrico-necróticas en ambas manos.

hospital ante un deterioro del estado general. En la analítica sanguínea destacaban: urea 1,7 g/l, creatinina 3 mg/dl, PCR 17,85 mg/dl y NT-proBNP 13.000. Las serologías víricas y las pruebas de autoinmunidad fueron negativas. En la biopsia cutánea se observaron hallazgos correspondientes a una VL. Se inició corticoterapia sistémica pero las lesiones continuaron progresando, por lo que se asociaron inmunoglobulinas intravenosas a las que tampoco respondió. Evolucionó hacia una edematización progresiva secundaria a hipoproteinemia e hipoalbuminemia, una anemia de proceso crónico y un empeoramiento de su función renal. A pesar de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos y el desbridamiento quirúrgico de las lesiones, la paciente acabó falleciendo 2 meses después.

La VL, también conocida como vasculitis por hipersensibilidad o venulitis necrosante cutánea, es el subtipo de vasculitis cutánea más frecuente<sup>3</sup>. Suele manifestarse como lesiones purpúricas que pueden acompañarse de vesículas, pústulas o ampollas, que suelen aparecer en extremidades inferiores y zonas declives. Aunque la afectación puede ser exclusivamente cutánea, en ocasiones se acompaña de sintomatología sistémica. Su etiología es desconocida hasta en la mitad de los casos, pero puede ser desencadenada por infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes y fármacos, con los que se asocia hasta en un 10-20% de los casos.

Se engloban dentro de las reacciones de hipersensibilidad tipo III<sup>4</sup> en las que el fármaco actúa como antígeno

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.02.001>

0014-2565/© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Tabla 1 Casos de vasculitis asociada a NACO

	Sexo	Edad	Fármaco	Ind	Latencia	Lesiones	Localización	Tratamiento	Nueva terapia ACO	Resolución
Cakmak et al. <sup>7</sup>	M	74	Dabigatrán	ACV	7 días	Máculas purpúricas	Tronco y muslos	Suspensión y prednisona oral	Warfarina	Curación
Potolidis et al. <sup>10</sup>	H	70	Dabigatrán	AC×FA	7 días	Máculas purpúricas	Tronco y muslos	Suspensión y metilprednisolona iv	Heparina	Curación
Chaaya et al. <sup>11</sup>	H	68	Rivaroxabán	TVP	7 días	Pápulas purpúricas + lesiones urticariformes	Extremidades + abdomen + zona lumbar	Suspensión y metilprednisolona iv	-	Curación
Dean et al. <sup>6</sup>	M	38	Rivaroxabán	TVP	7 días	Pápulas purpúricas + lesiones urticariformes	Extremidades	Suspensión y antibioterapia	Heparina y warfarina	Curación
Hasbal et al. <sup>12</sup>	H	28	Rivaroxabán	TVP	10 días	Pápulas purpúricas	Extremidades inferiores	Suspensión	Heparina	Curación
An et al. <sup>13</sup>	H	57	Dabigatrán	TVP	3 días	Pápulas purpúricas	Extremidades inferiores, zona lumbar, glúteos y antebrazos	Suspensión y prednisona oral	Heparina y rivaroxabán	Curación
Sainz-Gaspar et al. <sup>14</sup>	M	81	Rivaroxabán	AC×FA	3 meses	Pápulas purpúricas	Extremidades inferiores	Suspensión y prednisona oral	Heparina	Curación
Nasir et al. <sup>9</sup>	H	60	Apixabán	AC×FA	10 días	Pápulas purpúricas	Extremidades inferiores	Suspensión y prednisona oral	Rivaroxabán	Curación
Lee et al. <sup>5</sup>	M	75	Rivaroxabán	TVP	15 días	Pápulas purpúricas	Muslos, brazos, abdomen	Suspensión	Dabigatrán	Nuevo brote <sup>a</sup>
Caso 1	M	87	Apixabán	AC×FA	6 meses	Pápulas purpúricas y necrosis	Extremidades	Suspensión y metilprednisolona iv	Heparina	Curación
Caso 2	M	84	Edoxabán	AC×FA	2 días	Ampollas purpúricas y necrosis	Extremidades	Suspensión	Dabigatrán	Nuevo brote <sup>b</sup>

AC×FA: arritmia completa por fibrilación auricular; ACO: anticoagulante; ACV: accidente cerebrovascular; Ind: indicación; iv: intravenoso; NACO: nuevos anticoagulantes orales; TVP: trombosis venosa profunda.

<sup>a</sup> El nuevo brote apareció con una latencia de 13 días. Sustituyendo dabigatrán por edoxabán las lesiones acabaron resolviéndose.

<sup>b</sup> El nuevo brote apareció con una latencia de 72 h. Pese a que se sustituyó dabigatrán por heparina de bajo peso molecular, y se inició tratamiento con corticoides sistémicos e inmunoglobulinas intravenosas, la paciente no mejoró y acabó falleciendo.

frente al que se originan anticuerpos, formando inmunocomplejos que se depositan en las paredes vasculares. Este mecanismo ha sido demostrado por el hallazgo a través de inmunofluorescencia directa de depósitos vasculares de inmunoglobulinas y/o complemento<sup>5</sup>.

Anticoagulantes clásicos como heparina, warfarina y acenocumarol han sido descritos como inductores de VL a lo largo de los años<sup>6</sup>. En el año 2014 se publicó el primer caso de VL asociada al consumo de dabigatrán<sup>7</sup> y desde entonces contamos con 8 casos más en la literatura, además de los 2 casos que añadimos en este trabajo (tabla 1).

Existe un predominio femenino, con una edad media de 65 años, y es rivaroxabán el fármaco que en más ocasiones ha sido descrito como desencadenante de estos cuadros, por delante de dabigatrán y apixabán. En el caso de edoxabán no se había comunicado ningún caso hasta la fecha, siendo nuestra segunda paciente el primer posible caso descrito.

Respecto al periodo de latencia, abarca un intervalo desde 72 h hasta 5 meses, siendo la mayoría entre una y 2 semanas. Es muy difícil determinar si nos encontramos ante una VL de origen idiopático o si bien puede estar en relación con el anticoagulante. La ausencia de otros factores desencadenantes y la resolución de las lesiones tras su suspensión apoyan el origen farmacológico. Aunque en algunos trabajos aparece la detección de anticuerpos frente al fármaco como método de confirmación<sup>4</sup>, en la práctica clínica habitual no existe ninguna prueba que permita descartar el origen idiopático de la vasculitis.

Las manifestaciones cutáneas suelen ser leves, sin afectación sistémica acompañante. Nuestros 2 casos destacan por la necrosis cutánea no descrita hasta la fecha. La demora en la suspensión del fármaco de más de 3 semanas en ambos casos pudo favorecer su progresión hacia la necrosis.

La primera línea de tratamiento es la interrupción del fármaco, y en 8 casos se asoció corticoterapia sistémica a dosis de entre 0,5-1 mg/kg/día. En 6 casos la terapia anticoagulante sustitutiva fue heparina. Solamente cuando el tratamiento anticoagulante fue sustituido por dabigatrán<sup>5</sup> se observó un empeoramiento de la clínica. Un estudio reciente ha demostrado la reactividad cruzada de dabigatrán con edoxabán mediante pruebas epicutáneas<sup>8</sup>, por tanto, quizás debería ser evitado en estos casos. Por el contrario, rivaroxabán parece no tener este problema<sup>4,9</sup>, por lo que junto a las heparinas podría ser una buena opción sustitutiva.

Respecto a la gravedad de nuestro segundo caso, creemos que pudo haber varios factores que influyeran en su tórpida evolución: su edad avanzada, la posible reactividad cruzada de edoxabán con dabigatrán, una evolución prolongada de 5 semanas hasta que se suspendió dabigatrán, así como un fracaso renal que condicionó un deterioro sistémico progresivo.

Por todo ello, debemos incidir en que ante la utilización cada vez más habitual de estos fármacos debemos estar alerta ante la aparición de clínica sugestiva de vasculitis, ya que un diagnóstico precoz que permita la suspensión inmediata del fármaco sospechoso puede condicionar la evolución y pronóstico de esta patología.

## Bibliografía

1. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-93, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>.
2. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Vicente V, Romiti GF, Romanazzi I, et al. Estimated absolute effects on efficacy and safety outcomes of using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in 'real-world' atrial fibrillation patients: A comparison with optimally acenocoumarol anticoagulated patients. *Int J Cardiol*. 2018;254:125-31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.087>.
3. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Cutaneous vasculitis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:179-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.06.001>.
4. Carli G, Farsi A, Chiarini F, Lippolis D, Cortellini G. Hypersensitivity reactions to non-vitamin K oral anticoagulants - a review of literature and diagnostic work-up proposal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51:7-14, <http://dx.doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.80>.
5. Lee HL, Kim L, Kim CW, Kim JS, Nam HS, Ryu JS. Case of both rivaroxaban- and dabigatran-induced leukocytoclastic vasculitis, during management of pulmonary thromboembolism. *Respir Med Case Rep*. 2019;26:219-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.01.017>.
6. Dean R, Messer AM, Pickett M, Jahan-Tigh R. A case of leukocytoclastic vasculitis caused by novel anticoagulant rivaroxaban. *Dermatol Online J*. 2017;23:19.
7. Cakmak MA, Sahin S, Cinar N, Karsidag S. Adverse skin reaction caused by dabigatran. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:2595.
8. Cortellini G, Rossi F, Lippolis D, Cortellini F, Gavioli B, Ballardini G. Delayed hypersensitivity to new oral anticoagulants. Demonstration of cross reactivity for the drug category and definition of non-irritant concentrations for patch tests. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51:38-40, <http://dx.doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.71>.
9. Nasir UB, Kumar A, Easwar A. Apixaban causing leukocytoclastic vasculitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1744-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.007>.
10. Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, Mitsiou E, Potolidis D, Fanourgiakis P. Dabigatran associated leukocytoclastic vasculitis. *Case Rep Med*. 2015;2015:616109, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/616109>.
11. Chaaya G, Jaller-Char J, Ghaffar E, Castiglioni A. Rivaroxaban-induced leukocytoclastic vasculitis: A challenging rash. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:577-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2016.03.012>.
12. Hasbal NB, Basturk T, Koc Y, Sahutoglu T, Bayrakdar Caglayan F, Unsal A. Leukocytoclastic vasculitis associated with a new anticoagulant: rivaroxaban. *Turk J Haematol*. 2017;34:116-7, <http://dx.doi.org/10.4274/tjh.2016.0353>.
13. An J, Garje R, Wanat KA, Leone JP. Dabigatran-related leukocytoclastic vasculitis. *BMJ Case Rep*. 2017;2017, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-217423>.
14. Sainz-Gaspar L, Pita da Veiga G, Suárez-Penaranda JM, Vázquez-Veiga H, Sánchez-Aguilar D. Leukocytoclastic vasculitis associated with rivaroxaban. *Int J Dermatol*. 2018;57:622-4, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13952>.

I. Martínez Pallás<sup>a,\*</sup>, M. García García<sup>b</sup>,  
C.B. Torrubia Pérez<sup>c</sup> y M. Ara Martín<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España*

<sup>c</sup> *Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [isabel.mp91@hotmail.com](mailto:isabel.mp91@hotmail.com)

(I. Martínez Pallás).