

Encontramos muchos fármacos asociados al EM en la literatura (antibióticos, corticoides, AINE...) mientras que existen pocas notificaciones de EM asociado a tratamientos tópicos¹⁻³. En la literatura solo encontramos 3 casos descritos asociados a imiquimod tópico y ninguno en pacientes con síndrome de Gorlin. El mecanismo por el cual el imiquimod tópico podría causar estas lesiones dependería de una absorción sistémica del fármaco, lo que, unido a su acción inmunomoduladora, podría dar lugar a una reacción inmune de hipersensibilidad tipo III y/o IV, que en última instancia desembocaría en EM. Probablemente el hecho de presentar una intensa reacción inflamatoria local, como es el caso de nuestra paciente, puede favorecer la absorción sistémica del fármaco y predisponer al desarrollo de una erupción tipo EM. La existencia de una predisposición de base inmunológica en pacientes con síndrome de Gorlin a desarrollar este tipo de dermatosis es una hipótesis que en este momento no podemos confirmar.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. García-Arpa M, Rodríguez-Vázquez M, Delgado Portela M, Vera Iglesias E. Eritema multiforme due to imiquimod 5% cream. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:551-71.
2. Ballester I, Guijarro J, Niveiro M. Erythema multiforme induced by imiquimod 5% cream. *Int J Dermatol.* 2014;53:e347-66.
3. Christou E, Morrow C. Erythema multiforme to topical imiquimod 5% cream. *Australas J Dermatol.* 2012;53:32.

S. Peña-López*, O. Suárez-Magdalena, B. Monteagudo y M. Cabanillas

Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Sandra.Pena.Lopez2@sergas.es (S. Peña-López).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.08.007>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vasculopatía livedoide tratada con rivaroxabán. Potenciales usos de los nuevos anticoagulantes orales para el dermatólogo



Treatment of Livedoid Vasculopathy With Rivaroxaban: A Potential Use of New Oral Anticoagulants for Dermatologists

Sra. Directora:

La vasculopatía livedoide (VL) es una enfermedad trombótica no inflamatoria de la microcirculación cutánea que se caracteriza por *livedo racemosa* y úlceras cutáneas dolorosas en miembros inferiores^{1,2}. Presentamos 2 casos de VL con respuesta completa y prolongada a rivaroxabán. Ade-

más, hacemos una revisión de los nuevos anticoagulantes orales con potenciales usos para el dermatólogo.

Caso clínico 1

Una mujer de 53 años sin antecedentes de interés consultó por múltiples úlceras cutáneas dolorosas en ambos pies de 2 años de evolución. A la exploración física presentó una úlcera de aproximadamente 3 cm en cara medial del pie izquierdo sobre un fondo de *livedo racemosa* y púrpura retiforme (fig. 1a). La historia clínica y las pruebas complementarias descartaron estado de hipercoagulabilidad, enfermedad inflamatoria sistémica o enfermedad infecciosa. En la evaluación de enfermedad arterial periférica no se detectaron alteraciones del índice tobillo-brazo ni de la ecografía doppler. La biopsia cutánea mostró trombos de fibrina en los vasos dérmicos, extravasación hemática, hialinización de la pared de los vasos y neovascularización

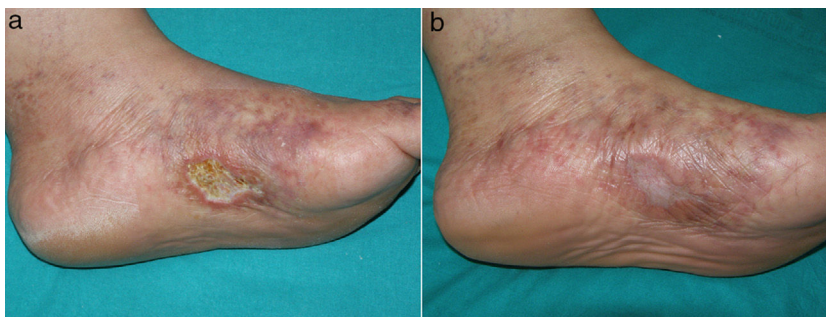


Figura 1 a) Úlcera cutánea en cara medial del pie izquierdo sobre un fondo de *livedo racemosa* y púrpura retiforme. b) Atrofia blanca secundaria a la cicatrización tras el uso de rivaroxabán oral.

compatible con VL. Primero realizó tratamiento con ácido acetil-salicílico (AAS) 300 mg/día, alprostadil intravenoso 60 µg/día y enoxaparina subcutánea 1 mg/kg/día. Estos tratamientos lograron un discreto alivio del dolor sin afectar prácticamente a la cicatrización de la úlcera. Posteriormente inició tratamiento con rivaroxabán 10 mg/día. Con el inicio de este anticoagulante el dolor remitió a la semana y la úlcera cicatrizó a los 3 meses de tratamiento (fig. 1b). Tras 12 meses de tratamiento con rivaroxabán la paciente se mantiene sin dolor ni úlceras, aunque sin cambios en la *livedo racemosa*.

Caso clínico 2

Una mujer de 55 años sin antecedentes de interés consultó por múltiples úlceras cutáneas dolorosas en miembros inferiores de 12 años de evolución. A la exploración física presentó múltiples úlceras de hasta 10 cm de fondo necrótico y con presencia de *livedo racemosa* hasta rodillas

(fig. 2a). La historia clínica y las pruebas complementarias descartaron también una causa secundaria. La biopsia cutánea fue también compatible con VL. Las lesiones fueron refractarias a tratamiento con prednisona oral, hidroxiclo-roquina, AAS y pentoxifilina. Con el inicio de rivaroxabán 10 mg/día el dolor remitió a las 2 semanas y las úlceras cicatrizaron completamente a los 4 meses de tratamiento (figs. 2b-d). Tras 9 meses de rivaroxabán, la paciente se mantiene sin dolor ni úlceras, pero sin cambios en la *livedo racemosa*.

La VL puede ser de causa primaria idiopática o secundaria a estados de hipercoagulabilidad como la presencia de anticoagulante lúpico, anticardiolipina, crioglobulinemia tipo I, factor V Leiden, deficiencia de proteína C, hiperhomocisteinemia y deficiencia de antitrombina III^{1,2}. Además, enfermedades inflamatorias sistémicas como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la artritis reumatoide (AR) pueden asociar VL^{2,3}. El signo clínico guía será la detección del síndrome *livedo racemosa*-necrosis cutánea y la fisiopatología

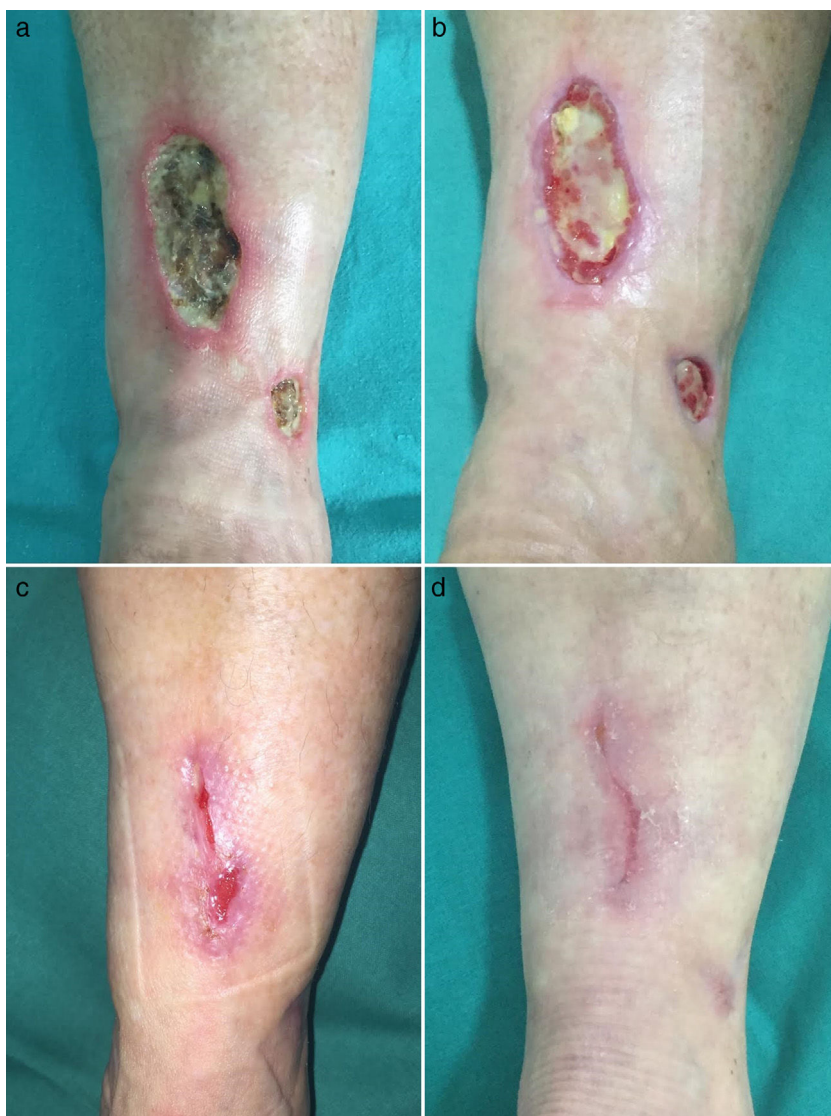


Figura 2 a) Úlceras cutáneas de fondo necrótico afectando a miembros inferiores. b-d) Cicatrización progresiva de las úlceras tras instauración de rivaroxabán oral.

Tabla 1 Nuevos anticoagulantes orales con potenciales usos terapéuticos en dermatología

Nuevos anticoagulantes orales	Mecanismo de acción	Dosis indicación común ^a	Ajuste dosis ^b	Dosis comercializada	Enfermedad dermatológica susceptible de tratamiento anticoagulante ^c
Rivaroxabán	Inhibidor factor Xa	20 mg/día	15 mg/día	10 mg 15 mg 20 mg	- Vasculopatía livedoide - Síndrome antifosfolipídico - Síndrome de Sneddon - Lupus eritematoso sistémico - Artritis reumatoide - Disproteinemias (crioglobulinemia tipo I)
Dabigatrán	Inhibidor de la trombina	150 mg/12 h	110 mg/12 h	75 mg 110 mg 150 mg	
Apixabán	Inhibidor factor Xa	5 mg/12 h	2,5 mg/12 h	2,5 mg 5 mg	
Edoxabán	Inhibidor factor Xa	60 mg/día	30 mg/12 h	15 mg 30 mg 60 mg	

^a Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.

^b Insuficiencia renal moderada (a partir de aclaramiento 30-49 ml/min o creatinina sérica $\geq 1,5$); insuficiencia hepática (apixabán, edoxabán); edad mayor de 80 años; peso menor de 60 kg; uso concomitante de fármacos como ciclosporina, antifúngicos azoles, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, eritromicina, ritonavir, verapamilo (dabigatrán).

^c Úlceras cutáneas secundarias a trombosis no inflamatoria de la microcirculación cutánea refractaria a tratamiento vasodilatador/antiagregante.

común la trombosis intravascular no inflamatoria³. El patrón de cicatrización característico de estas úlceras se denomina «atrofia blanca», un área cicatricial de color blanco marfil con puntos rojos (megacapilares)¹.

Existe evidencia de una disminución de la actividad fibrinolítica y un aumento de actividad de la trombina en la pared de los vasos de la VL¹. Este estado microvascular trombótico es una característica histopatológica de la VL. Aunque puede existir un infiltrado linfocitario perivascular se considera secundario y sin desencadenar vasculitis^{1,4}. Por estos motivos, los tratamientos más actuales y eficaces de la VL se dirigen más hacia la trombosis que a la inmunomodulación. En la [tabla 1](#) se describen los nuevos anticoagulantes orales con sus potenciales usos en dermatología y las diferentes dosificaciones^{3,5}. El uso de estos nuevos anticoagulantes permite un mejor manejo por parte del dermatólogo de la enfermedad trombótica de la microcirculación. Esto es debido principalmente a la ausencia de necesidad de control hematológico. Rivaroxabán, un nuevo anticoagulante inhibidor del factor X de la coagulación, ha demostrado eficacia en VL en diferentes casos clínicos y un ensayo fase II multicéntrico. La dosis de 10 mg/día ha mostrado eficacia para alcanzar un alivio rápido del dolor isquémico y lograr la remisión completa de las úlceras⁶⁻⁸.

Recientemente, también ha sido publicado un caso de VL tratada eficazmente con dabigatrán a dosis de 220 mg/día⁹ y otro con apixabán 10 mg/día¹⁰. Los casos de VL tratados con estos anticoagulantes fueron refractarios a vasodilatadores y/o antiagregantes. Queremos destacar que las dosis utilizadas de los nuevos anticoagulantes en VL suelen ser inferiores a las utilizadas para su indicación aprobada. Ade-

más, se disponen comercializadas dosificaciones inferiores para su uso ([tabla 1](#)).

En conclusión, describimos 2 nuevos casos de úlceras cutáneas por VL refractarias a vasodilatadores y antiagregantes tratadas con rivaroxabán. La remisión del dolor fue rápida y la cicatrización completa y prolongada en el tiempo. Es necesario el conocimiento y manejo de estos nuevos anticoagulantes orales por parte del dermatólogo, dado su potencial uso en enfermedad trombótica de la microcirculación cutánea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Profesor José María Báez Perea de la Universidad de Cádiz y patólogo del Hospital Universitario Puerta del Mar por su experta aportación en el estudio histológico de las pacientes.

Bibliografía

- Alavi A, Hafner J, Dutz JP, Mayer D, Sibbald RG, Criado PR, et al. Livedoid vasculopathy: An in-depth analysis using a modified Delphi approach. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:1033-42.
- Vasudevan B, Neema S, Verma R. Livedoid vasculopathy: A review of pathogenesis and principles of management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:478-88.

3. Herrero C, Guilbert A, Mascaró-Galy JM. Livedo reticularis de las piernas: Metodología de diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:598-607.
4. Provenza JR, Pedri LE, Provenza GM. Livedoid vasculopathy. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56:554-6.
5. Plovianich M, Mostaghimi A. Novel oral anticoagulants: What dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:535-40.
6. Kerk N, Drabik A, Luger TA, Schneider SW, Goerge T. Rivaroxaban prevents painful cutaneous infarctions in livedoid vasculopathy. *Br J Dermatol*. 2013;168:898-9.
7. Drabik A, Hillgruber C, Goerge T. A Phase II Multicenter Trial With Rivaroxaban in the Treatment of Livedoid Vasculopathy Assessing Pain on a Visual Analog Scale. *JMIR Res Protoc*. 2014;3:e73.
8. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, Kreuter A, Schneider SW, Gers J, et al. Anticoagulation with rivaroxaban for livedoid vasculopathy (RILIVA): A multicentre, single-arm, open-label, phase 2a, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol*. 2016;3:e72-9.
9. Sawada T, Suehiro M. Dabigatran in the management of livedoid vasculopathy. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:237-9.
10. Yamaguchi Y, Nakazato S, Izumi K, Ieko M, Nomura T, Shimizu H. Rapid remission of severe pain from livedoid vasculopathy by apixaban. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e45-6.

D. Jiménez-Gallo^{a,*}, I. Villegas-Romero^a,
M.E. Rodríguez-Mateos^b
y M. Linares-Barrios^a

^a *Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España*

^b *Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidjimenezgallo@gmail.com
(D. Jiménez-Gallo).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.07.015>

0001-7310/

© 2017 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Leishmaniasis mucocutánea en pacientes inmunocomprometidos: reporte de 4 casos autóctonos



Mucocutaneous Leishmaniasis in Immunocompromised Patients: Report of 4 Cases in Spain

Sra. Directora:

La leishmaniasis es una enfermedad causada por el grupo de parásitos del género *Leishmania*¹. Existen diferentes presentaciones clínicas: leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis mucocutánea (LMC), y leishmaniasis visceral². En España es endémica en Madrid, Cataluña, Aragón, Castilla-La Mancha, Andalucía, Comunidad Valenciana, Extremadura, Murcia y Baleares. En las comunidades donde es obligatoria su declaración no siempre se lleva a cabo^{1,3}. Las manifestaciones clínicas dependen de la especie del parásito, el sitio de inoculación y el estado inmune⁴. Los pacientes inmunosuprimidos tienen un riesgo alto de presentaciones graves^{5,6}.

Entre el 1-10% de las LC se extienden a mucosa, siendo casi el 90% debido a *L. braziliensis* (excepcional en nuestra área geográfica).

Se realizó una búsqueda retrospectiva en nuestra base de datos obteniendo un total de 18 registros clínicos de pacientes con diagnóstico de LC/LMC (tabla 1), de los cuales 9 (50%) fueron varones y 9 mujeres (50%) con un rango

de edad comprendido entre 9-84 (media 46 años), con un tiempo medio hasta el diagnóstico de 10 meses. Seis de 18 se encontraban inmunodeprimidos por diversas causas (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, trasplante hepático, enfermedad de Crohn, artropatía psoriásica). De estos pacientes, 4 presentaban afectación de mucosa, ninguno de ellos con viajes recientes a otro país. Se presentan a continuación.

Caso 1

Mujer de 59 años, con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con metotrexato 15 mg/semana, hidroxiquina 400 mg/día, trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg 3 días a la semana, acenocumarol, prednisona y adalimumab 40 mg/sc quincenal. La paciente presentó un empeoramiento del estado general de una semana de evolución asociando poliartritis de carpos y rodillas. En la exploración física se apreciaba un engrosamiento del dorso de la lengua, úlceras múltiples en el paladar, así como lesiones eritematovioláceas papulosas en los dedos de las manos y las palmas. Se decidió ingreso. En una biopsia gástrica realizada semanas antes del mismo se evidenció la existencia de inclusiones intracelulares indicativas de leishmania. En la biopsia de mucosa oral también se observaron microorganismos compatibles con leishmania. Se inició tratamiento empírico con anfotericina a 1 mg/kg/día los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38, se suspendió adalimumab y se aumentó la prednisona a 20 mg/día. La evolución posterior fue favorable.