



Dra. M. Alonso; Dra. J. Martínez del Sel; Dr. A. Sehtman; Dr. M. Á. J. Allevato  
Act Terap Dermatol 2019; 42: 104

# Púrpura en miembros inferiores ¿Capilaritis o vasculitis?

Dra. Mariela Alonso\*; Dra. Juliana Martínez del Sel\*\*; Dr. Ariel Sehtman\*\*\*;  
Dr. Miguel Ángel J. Allevato\*\*\*\*

\* INSTRUCTORA DE RESIDENTES

\*\* MÉDICA DE PLANTA

\*\*\* SUBJEFE DE DIVISIÓN

\*\*\*\* JEFE DE DIVISIÓN

CÁTEDRA Y DIVISIÓN DERMATOLOGÍA. HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN. UBA

## RESUMEN

Las capilaritis son dermatosis benignas, autorresolutivas y recidivantes, que se caracterizan por la presencia de púrpura no palpable en miembros inferiores, sin manifestaciones sistémicas. Son varias las asociaciones mencionadas, entre ellas, edema secundario a fármacos.

El diagnóstico de capilaritis es clínico. El principal diagnóstico diferencial, relevante por la morbimortalidad y los estudios necesarios, es con vasculitis.

Se presenta un caso de dermatitis purpúrica pigmentaria asociada a edema en miembros inferiores secundario al uso de amlodipina. Se realiza una revisión bibliográfica de las opciones terapéuticas en capilaritis.

**Palabras claves:** capilaritis, dermatosis purpúricas pigmentarias, vasculitis, amlodipina, edema de miembros inferiores.

## RESUMO

As capilarites são dermatoses benignas, com auto-resolução e recidiva, caracterizadas pela presença de púrpura não palpável nos membros inferiores, sem manifestações sistêmicas. Existem várias associações mencionadas, incluindo edema secundário a medicamentos.

O diagnóstico de capilarite é clínico. O principal diagnóstico diferencial, relevante para morbimortalidade e os estudos necessários, é com vasculite.

É apresentado um caso de dermatite pigmentar purpúrica associada a edema em membros inferiores secundário ao uso de amlodipina. É realizada uma revisão bibliográfica das opções terapêuticas na capilarite.

**Palavras-chave:** capilarite, dermatoses pigmentares purpúricas, vasculite, amlodipina, edema de membros inferiores.

## SUMMARY

Capilaritis are benign, self-resolving and relapsing dermatoses, which are characterized by the presence of non-palpable purpura in the lower limbs, without systemic manifestations. There are several associations, among them, edema secondary to drug.

The diagnosis of capilaritis is clinical. The main differential diagnosis, relevant for morbidity and mortality and the necessary studies, is with vasculitis.

A case of pigmented purpuric dermatoses associated with edema in the lower limbs secondary to the use of amlodipine is presented. A bibliographic review of the therapeutic options is carried out.

**Keywords:** capilaritis, pigmented purpuric dermatoses, vasculitis, amlodipine, lower limb edema.

## INTRODUCCIÓN

Se denomina "púrpura" a una lesión rojo-violácea en piel y/o mucosas que no desaparece con la vitropresión, la cual se produce por la extravasación de eritrocitos. La púrpura puede ser no palpable (mácula purpúrica o púrpura verdadera) o palpable (pápula purpúrica). Entre las causas de lesiones purpúricas no palpables están las capilaritis y la púrpura palpable sugiere vasculitis.<sup>1-3</sup>

Las capilaritis, también conocidas como dermatosis purpúricas pigmentarias (DPP), son un grupo de desórdenes benignos y crónicos, de etiología desconocida, los cuales se caracterizan por ausencia de síntomas sistémicos asociado a la presencia de eritro extravasación y depósitos de hemosiderina en el estudio histológico.<sup>3,7,9</sup> La DPP más frecuente es la capilaritis idiopática o también conocida como púrpura pigmentaria.

Se describen múltiples asociaciones, el edema en piernas es una de las más frecuentes.<sup>4,5,9</sup>

Los fármacos que son utilizados diariamente, constituyen la principal causa de edema, que suele presentarse al inicio de la toma del medicamento o, como ocurrió en la paciente, al aumentar la dosis.<sup>10</sup>

La terapéutica de las DPP no está estandarizada, se basa en tratar la causa, si es identificada, y los síntomas asociados.

Se comunica un caso de púrpura asociada con edema en miembros inferiores por uso de amlodipina que planteó el diagnóstico diferencial entre DPP y vasculitis.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años con antecedente de hipertensión arterial medicada con losartan y amlodipina, cuya dosis había aumentado hacía 3 meses, que



**Foto 1 y 2. Capilaritis: múltiples máculas purpúricas redondeadas, milimétricas, bilaterales en miembros inferiores.**



consultó por dermatosis asintomática en miembros inferiores, de 1 mes de evolución. Al interrogatorio dirigido, la paciente refería que habitualmente realizaba largas caminatas.

Al examen físico, en miembros inferiores, presentaba edema, máculas eritemato-purpúricas y algunas pápulas purpúricas que no desaparecían a la digitopresión (Fotos 1 y 2).

Se plantearon como diagnósticos diferenciales capilaritis versus vasculitis. Se realizó rutina de laboratorio y orina completa, sin hallazgos patológicos. El ecodoppler venoso de miembros inferiores informó trayecto varicoso superficial bilateral. El ecodoppler arterial de miembros inferiores describió mínima ateromatosis y flujo bifásico en arterias tibial anterior y posterior bilateral.

En la dermatoscopia se observó glóbulos ovals eritematopurpúricos (Foto 3).

El estudio histopatológico de una pápula purpúrica informó: dermis con escaso infiltrado inflamatorio linfocitario y eritro extravasación; la inmunofluorescencia directa fue negativa.

Se interpretó el caso como capilaritis y se indicó medias de compresión, humectación, reposo relativo e interconsulta con cardiología. El cardiólogo indicó disminuir la dosis de amlodipina.

Evolucionó con resolución completa de las lesiones en el transcurso de los meses sucesivos. No presentó recidiva de la dermatosis durante los 3 años de seguimiento.



Foto 3. Dermatoscopia: patrón purpúrico moteado, glóbulos ovals eritematopurpúricos.

### DISCUSIÓN

Las capilaritis, un grupo de enfermedades benignas caracterizadas por la presencia de púrpura no palpable, en general de distribución simétrica en miembros inferiores, sin síntomas sistémicos, son más frecuentes en varones adultos entre 40 a 60 años, aunque también se describen en niños y mujeres.<sup>1, 3-5, 7, 9</sup> Se distinguen distintas variantes de DPP que suelen compartir la clínica y los hallazgos histopatológicos (Tabla 1).<sup>4-7</sup>

Su evolución es crónica, con períodos de exacerbación y remisión. La respuesta terapéutica es variada.<sup>1, 4, 7, 8, 9</sup>

Vasculitis hace referencia a la inflamación y/o necrosis de las paredes vasculares. La clasificación de Chapel Hill las divide según el tamaño del vaso comprometido en de pequeño, mediano o gran calibre. La expresión clínica más frecuente de las vasculitis de pequeños y medianos vasos es la púrpura palpable. La expresión clínica

de las vasculitis de grandes vasos (aorta y arterias) dependerá de vaso afectado.<sup>3, 11</sup>

La etiopatogenia de las DPP se desconoce. La presencia de infiltrados de linfocitos T CD4+, células de Langerhans y la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y ELAM -1) sugieren que son reacciones inmunomediadas que generan inflamación mononuclear y extravasación de eritrocitos de los vasos en la dermis papilar, sin vasculitis leucocito clásica.

Las DPP no se asocian a trastornos de la coagulación ni trombocitopenia. Se describen casos en asociación con hipertensión venosa, fragilidad capilar, embarazo, ejercicio, infecciones, fármacos (aspirina, carbamazepina, diltiazem, furosemida, glipizida, infliximab, interferón alfa, tiamina, entre otros), alérgenos de contacto, diabetes, hiperlipidemia, enfermedad tiroidea, artritis reumatoidea, lupus y casos excepcionales de neoplasias (micosis fungoide).<sup>1, 3-9</sup>

En la práctica clínica lo más frecuente es encontrar capilaritis asocia-

#### VARIANTES CLÍNICAS DE DPP.<sup>4-7</sup>

Púrpura anular telangiectóide o púrpura de Majocchi
DPP progresiva o enfermedad de Schamberg
Dermatosis liquenoide purpúrica pigmentada de Gougerot y Blum
Púrpura eccematoide de Doucas y Kapetanakis
Púrpura pruriginosa o angiodermatitis pruriginosa diseminada
Liquen dorado o aureus
DPP transitoria
Capilaritis lineal unilateral
Púrpura pigmentada granulomatosa
Púrpura gravitacional o dermatitis ocre de Favre

Tabla 1

da a edema en miembros inferiores. El edema en las piernas se produce por la acumulación de líquido a nivel intersticial, y puede ser uni o bilateral. Cuando es unilateral, puede estar asociado a traumatismos o infecciones. El edema bilateral, puede responder a múltiples etiologías: cardíaca, renal, hepática, medicamentosa, hipoalbuminemia, insuficiencia linfática e insuficiencia venosa.<sup>10, 12</sup>

En nuestra paciente se conjugaban el edema, tal vez venoso y el que podría estar provocando el medicamento que recibía, amlodipina y que le habían aumentado la dosis 3 meses previos al inicio de la dermatosis.

La lista de fármacos que causan edema bilateral en miembros inferiores es amplia, muchos de ellos se utilizan en la práctica clínica cotidiana: antidepresivos (benzodiazepinas), antihipertensivos (dihidropiridinas, hidralazina, minoxidil), bloqueadores alfa (terazosina, prazosín y fentolamina), antimaláricos (hidrocloroquina y cloroquina), hormonas (estrógenos, progesterona, andrógenos, corticoides y testosterona), AINES (ibuprofeno, diclofenac y naproxeno), anti-convulsivantes (pregabalina, gabapentina y olanzapina), hipoglucemiantes (pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), quinolonas (levofloxacina), quimioterápicos (ciclofosfamida),

antivirales (aciclovir), y antagonistas del calcio (amlodipina y nifedipina). En general, el edema por medicamentos ocurre en las primeras semanas de haberlos incorporados. El mecanismo de producción del edema se puede explicar como un efecto colateral del fármaco, por efecto tóxico directo o por reacción de hipersensibilidad<sup>10, 13</sup> (Tabla II).

El diagnóstico de capilaritis es clínico frente a la presencia de mácula purpúrica-eritematosa en miembros inferiores que no desaparecen a la digitopresión. Los estudios complementarios no son necesarios, salvo duda diagnóstica.

Además del estudio histopatológico, la dermatoscopia puede resultar útil.<sup>1, 3-8</sup> La dermatoscopia es una técnica no invasiva con la cual, mediante un instrumento denominado dermatoscopio, se pueden evaluar las lesiones cutáneas al amplificarlas. Se describen distintos patrones que se correlacionan con los signos clínicos. En las capilaritis se observa: fondo rojo cobrizo (97%), red pigmentaria marrón (34%), vasos lineales (22%), puntos y glóbulos marrones (53%), líneas marrones (22%) y aperturas foliculares (13%).<sup>11, 14-17</sup>

En la anatomía patológica de las capilaritis se observa extravasación

de eritrocitos, tumefacción de células endoteliales, infiltrado linfocitario perivascular y macrófagos cargados de hemosiderina en la dermis. No se observa vasculitis leucocitoclásica. Los hallazgos histológicos varían según el momento evolutivo y esto explicaría la variabilidad en la respuesta terapéutica.<sup>1, 3-5, 7, 18</sup>

La capilaritis, una patología asintomática benigna y muchas veces autorresolutiva pero recidivante, no cuenta con tratamiento estandarizado.

En caso de detectar uno o más de los factores etiológicos, se deben corregir o mejorarlos. En la práctica diaria, se recomienda humectación diaria y, si bien lesiones cutáneas son autorresolutivas, puede indicarse corticoides tópicos (propionato de clobetasol 0.05%, aceponato de metilprednisolona 0.1%<sup>19</sup>) por 4 a 6 semanas, para el aclaramiento. Si se acompaña de prurito, **corticoides tópicos** por cortos períodos (no más de 6 semanas), asociados o no a **antihistamínicos orales**.<sup>1, 3-7, 20</sup>

También se obtuvieron respuestas favorables con el uso de **tacrolimus** 0.1% ungüento, 1 vez/ día con aclaramiento de las lesiones a los 3 meses.<sup>21, 22</sup>

El edema bilateral en miembros inferiores mejora con **medias elásti-**

MECANISMO DE PRODUCCIÓN DEL EDEMA BILATERAL DE MIEMBROS INFERIORES. <sup>10</sup>	
Mecanismo de producción del edema	Fármacos
Efecto colateral	Morfina, gabapentín, litio, minoxidil, AINES, bloqueantes alfa (propranolol, carvedilol, timolol), bloqueantes de los canales de calcio (amlodipina, nifedipina, lercanidipina, lacidipino), hidralacina.
Efecto tóxico directo	Cisplatino, valproato, docetaxel, derivados de la ergotamina, amantadina.
Reacciones de hipersensibilidad	Clorpromazina, fenotiacina, dabigatran, sirolimus, propiltiouracilo.

Tabla 2

cas, evitar bipedestación por tiempo prolongado y se puede administrar **flavonoides orales** (diosmina, hesperidina). En algunos casos se utilizan protectores vasculares, como **vitamina C**, para reducir la permeabilidad capilar.<sup>1, 3-8, 13, 20, 23</sup> Schober y col.<sup>24</sup> realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 35 pacientes quienes recibieron **rutósido** 50mg, 2 veces por día, y **ácido ascórbico** 1000 mg/día por 8.2 meses. El 71.4% presentó aclaramiento completo y 20% tuvo aclaramiento mayor del 50%. El rutósido o rutina es un flavonoide de origen cítrico que normaliza la permeabilidad vascular. En nuestro país la presentación existente es de rutina: 30 mg más extracto de bulbo de ajo: 50 mg (Varisedan®).

También hay reportes de casos de tratamientos con **fototerapia UVB** banda angosta y/o PUVA.<sup>25-27</sup>

Arreola Jauregui y col.<sup>28</sup> describen un paciente con liquen aureus con tratamiento **laser de colorante pulsado** (pulsed dye laser) usando 595 nm, con aclaramiento luego de 3 sesiones mensuales.

Un estudio de 6 pacientes con **griseofulvina** 500-750 mg por día, mostró ser efectivo a los 7-14 días; al mes de evaluación 3 pacientes tuvieron remisión, 2 respuesta favorable y 1 discontinuó el tratamiento por erupción fotosensible a los 5 días de haber iniciado con el fármaco.<sup>29</sup>

Se observó el uso de **colchicina** 0.5 mg, 2 veces por día, con mejoría (sin

lesiones nuevas) a los 2 meses y aclaramiento completo a los 4 meses; no hubo recidiva a los 10 meses de seguimiento.<sup>30</sup> Otro reporte de caso, de una paciente que había recibido prednisona, pentoxifilina y dapsona, con disminución en el número de lesiones, que luego de recibir colchicina 0.5 mg, 2 veces/día, presentó excelente respuesta a la semana con desaparición casi completa y se mantuvo estable por más de 1 año de seguimiento.<sup>31</sup>

Se ha empleado **pentoxifilina** 400 mg, 2 veces/día, en dos pacientes; el caso 1 presentó mejoría al mes y el caso 2, luego de 2 meses de tratamiento tuvo resolución de la dermatosis.<sup>32</sup>

Hoesly y col.<sup>33</sup> describieron 1 caso de DPP refractaria a múltiples opciones terapéuticas (medias de compresión, corticoides de mediana y alta potencia tópicos, pentoxifilina, vitamina C, inhibidores de la calcineurina tópicos, corticoides intralesionales y PUVA) que recibió tratamiento con **metotrexato** 15 mg por semana con resolución a las 4 semanas y reaparición de las lesiones al discontinuar la medicación.

Un único estudio ha informado el uso de **ciclosporina** en una paciente con DPP que luego de suspender fármacos para migraña e hipertensión arterial persistía con las lesiones cutáneas (abdomen y miembros inferiores) y había realizado tratamiento con corticoides tópicos, antiplasmina, ácido ascórbico y antiinflamatorios,

sin mejoría. Recibió ciclosporina 5 mg/kg/día, a las 2 semanas por mejoría clínica descendieron la dosis a 2.5 mg/kg/día y luego a 1.5 mg/kg/día. Presentó hipertensión arterial con lo que disminuyeron la dosis a 0.74 mg/kg/día e intercurrió con reaparición de la lesiones cutáneas.<sup>34</sup>

En nuestra paciente la capilaritis fue desapareciendo ante el empleo de vendas de compresión y reducción de la dosis del medicamento.

### CONCLUSIONES

Las DPP constituyen un grupo de enfermedades benignas que se pueden diagnosticar por las características de las lesiones (máculas purpúricas), la habitual ausencia de síntomas sistémicos, los hallazgos dermatoscópicos y la histopatología (extravasación de eritrocitos sin vasculitis leucocitoclásica). Las DPP deben plantearse como diagnóstico diferencial de vasculitis.

Además es fundamental un buen interrogatorio con el fin de averiguar posibles factores asociados como los fármacos; teniendo en cuenta que la mayoría de nuestros pacientes adultos son polimedicados y las manifestaciones cutáneas secundarias a fármacos pueden ser por distintos mecanismos de acción ( inmunológico, no inmunológico e idiosincráticos) y con diferentes presentaciones clínicas (edema, exantema, vasculitis, eritema multiforme, etc). □

## BIBLIOGRAFÍA

1. Piette W W. Purpura: mechanisms and differential diagnosis en Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L. *Dermatology*. Ed Elsevier, 2018: 376-389.
2. Carlson J A, Chen K R. Cutaneous Pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol* 2007; 29 (1): 44- 45.
3. Kazandjieva J, Antonov D, Kamarashev J, Tsankov N. Acraly Distributed Dermatoses vascular Dermatoses (Purpura and Vasculitis). *Clin Dermatol* 2017; 35 (1): 68-80.
4. Allevato M A. Dermatosis purpúricas pigmentarias (capillaritis). *Act Terap Dermatol* 2007; 30: 222-231.
5. Díaz Molina V L, Tirado Sánchez A, Ponce Olivera R M. Dermatosis purpúricas y pigmentarias. Revisión. *Dermatología CMQ* 2009; 7 (3): 171-180.
6. Herr S, Amato V, Manzur G, Máximo J A. Dermatosis purpúricas pigmentarias: a propósito de 5 casos en adolescentes. *Dermatol Argent* 2011; 17 (1): 26-31.
7. Sardana K, Sakar R, Sehgal V N. Pigmented purpuric dermatoses: an overview. *Int J Dermatol* 2004; 43 (7): 482-488.
8. Hernández M, Serra M, Pascualini F, Valente E, et ál. Púrpura pigmentaria unilateral lineal en dos pacientes adolescentes. *Arch Argent Dermatol* 2012; 62: 185-188.
9. Kim D H, Seo S H, Ahn H H, Kye Y C, et ál. Characteristics and clinical manifestations of pigmented purpuric dermatosis. *Ann Dermatol* 2015; 27 (4): 404-410.
10. Valdivieso J P, Bomfigli S, Allevato M A. Edema de miembros inferiores causado por fármacos. *Act Terap Dermatol*, 2018; 41: 26-34.
11. Wetter D A, Dutz J P, Shinkai K, Fox L. Cutaneous vasculitis en Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L. *Dermatology*. Ed Elsevier, 2018: 409-439.
12. Allevato M A, Bilevich E. Linfedema. *Act Terap Dermatol* 2008; 31: 294- 301.
13. Rodríguez Díaz P. Guía de diagnóstico y manejo de edema de las piernas. II parte. Organización Panamericana de la Salud, 2009; 259-269.
14. Ozkaya D B, Emiroglu N, Su O, Cengiz F P, et ál. Dermoscopic findings of pigmented purpuric dermatosis. *An Bras Cermatol* 2016; 91 (5): 584- 587.
15. Zaballos P, Puig S, Malveyh J. Dermoscopy of pigmented purpuric dermatoses (lichen aureus): A useful tool for clinical diagnosis. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1290-1291.
16. Piccolo V, Russo T, Moscarella E, Brancaccio G, et ál. Dermoscopy of vascular lesions. *Dermatol Clin* 2018; 389-395.
17. Vazquez Lopez F, Garcia Garcia B, Sanchez Martin M, Argenziano G. Dermoscopic patterns of purpuric lesions. *Arch Dermatol* 2010; 146 (8): 938.
18. Huang Y K, Lin C K, Wu Y H. The pathological spectrum and clinical correlation of pigmented purpuric dermatosis— A retrospective review of 107 cases. *J Cutan Pathol* 2018; 45 (5): 325-332.
19. Moche J, Glassman S, Modi D, Grayson W. Segmental lichen aureus: a report of two cases treated with methyl prednisolone aceponate. *Australas J Dermatol* 2011; 52 (2): 15-18
20. Plachouri K M, Florou V, Georgiou S. Therapeutic Strategies for Pigmented Purpuric Dermatoses: A Systematic Literature Review. *J Dermatol Treat* 2018; 18: 1-5.
21. Dávila D, Sehtman A, Allevato MA, Marini M, et ál. Liquen aureus. *Dermatol Argent* 2016; 22 (4): 211-213.
22. Murota H, Katayama I. Lichen aureus responding to topical tacrolimus treatment. *J Dermatol* 2011; 38 (8): 823-825.
23. Gupta A, Sardana K, Kishan Gautam R. Venoprotective drugs in pigmented purpuric dermatoses: A case report. *J Cosmet Dermatol* 2018; 1-4
24. Schober S M, Peitsch W K, Bonsmann G, Metze D, et ál. Early treatment with rutoside and ascorbic acid is highly effective for progressive pigmented purpuric dermatosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (12): 1112-1119.
25. Dhali T K, Chahar M, Haroon M A. Phototherapy as an effective treatment for Majocchi's disease- case report. *An Bras Dermatol* 2015; 90 (1): 96-99.
26. Ciudad C, Cano N, Suárez R. Satisfactory response to phototherapy in pigmented purpuric dermatosis. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104 (5): 439-440.
27. Fathy H, Abdelgaber S. Treatment of pigmented purpuric dermatoses with narrow-band UVB: a report of sic cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (5): 603-606
28. Arreola Juaregui I E, López Zaldo J B, Huerta Rivera G, Soria Orozco M, et ál. A case of lichen aureus successfully treated with 595 nm wavelengty pulsed-dye laser. *J Cosmet Dermatol* 2019; 00: 1-3.
29. Tamaki K, Yasaka N, Osada A, Shibagaki N, et ál. Successful treatment of pigmented purpuric dermatosis with griseofulvin. *Br J Dermatol* 1995; 132 (1): 159-160.
30. Cavalcante M L, Masuda P Y, Brito F F, Pinto A C, et ál. Schamberg's disease: case report with therapeutic success by using colchicine. *An Bras Dermatol* 2017; 92 (2): 246-248.
31. Geller M. Benefit of colchicine in the treatment of Schamberg's disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 (3): 246.
32. Mun J H, Kwa S W, Song M, Kim H S, et ál. Extensive pigmented purpuric dermatosis successfully treated with pentoxifylline. *Ann Dermatol* 2012; 24 (3): 363-365.
33. Hoesly F J, Huerter C J, Shehan J M. Purpura annularis telangiectodes of Majocchi: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2009; 48 (10): 1129- 1133.
34. Okada K, Ishikawa O, Miyachi Y. Purpura pigmentosa chronica successfully treated with oral ciclosporin A. *Br J Dermatol* 1996; 134 (1): 180-181.

Dra. M. N. Pioli; Dra. J. Martínez del Sel; Dra. S. Krpan; Dr. Miguel Ángel J. Allevato  
Act Terap Dermatol 2020; 43: 110

# Extravasación de ganciclovir

## Comunicación de un caso.

**Dra. María Natalia Pioli\*;** **Dra. Juliana Martínez del Sel\*\*;** **Dra. Susana Krpan\*\*;**  
**Dr. Miguel Ángel J. Allevato\*\*\***

\* MÉDICA RESIDENTE DE 3ER. AÑO

\*\* MÉDICA DE PLANTA

\*\*\* PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA UBA ; JEFE DE DIVISIÓN.

CÁTEDRA Y DIVISIÓN DERMATOLOGÍA. HOSPITAL DE CLÍNICAS" JOSÉ DE SAN MARTÍN".UBA  
BUENOS AIRES, ARGENTINA

### RESUMEN

Se define como extravasación al pasaje accidental de una sustancia administrada por vía intravenosa hacia el tejido circundante.

La injuria producida afecta del 0,1% al 6% de los pacientes que reciben quimioterapia y son bien conocidos sus manifestaciones clínicas y su tratamiento; sin embargo, la incidencia de extravasación de sustancias no citotóxicas, como el ganciclovir, es desconocida, con escasas comunicaciones en la bibliografía.

Se presenta una paciente de 70 años con antecedente de linfoma no Hodgkin que consultó por dos lesiones dolorosas de 1 mes de evolución en extremidad superior izquierda que habían iniciado luego de la infusión intravenosa de ganciclovir durante su internación por neumonía por citomegalovirus.

Con el tratamiento instaurado, la evolución clínica fue satisfactoria con desaparición del dolor y cicatrización de las úlceras.

**Palabras clave:** extravasación; ganciclovir; vesicantes; irritantes; extravasación de fármacos no citostáticos.

### RESUMO

A passagem accidental de uma substância administrada por via intravenosa no tecido circundante é definida como extravasamento.

A lesão produzida afeta 0,1% a 6% dos pacientes que recebem quimioterapia e suas manifestações clínicas e tratamentos são bem conhecidos; no entanto, a incidência de extravasamento de substâncias não citotóxicas, como o ganciclovir, é desconhecida, com poucas comunicações na literatura.

A apresentamos um paciente de 70 anos com história de linfoma não-Hodgkin que consultou duas lesões dolorosas de 1 mês de evolução no membro superior esquerdo, iniciadas após infusão intravenosa de ganciclovir durante a internação por pneumonia por citomegalovírus.

Com o tratamento estabelecido, a evolução clínica foi satisfatória com o desaparecimento da dor e a cicatrização das úlceras.

**Palavras-chave:** extravasamento; ganciclovir; vesicantes; irritantes; extravasamento de drogas não citostáticas.

### SUMMARY

Extravasation is defined as the accidental passage of a substance administered intravenously into the surrounding tissue.

The injury produced affects from 0.1% to 6% of patients who receive chemotherapy and their clinical manifestations and treatment are well known; however, the incidence of extravasation of non-cytotoxic substances (such as ganciclovir) is unknown, with few communications in the literature.

We present the case of a 70-year-old woman with a history of non-Hodgkin lymphoma who consulted for two painful lesions of 1 month of evolution in the upper left limb that appeared after intravenous infusion of ganciclovir during hospitalization for a cytomegalovirus pneumonia.

With the treatment established the clinical evolution was satisfactory, with the disappearance of pain and healing of the ulcers.

**Keywords:** extravasation; ganciclovir; vesicants; irritants; extravasation of non-cytostatic drugs.

## INTRODUCCIÓN

Se define como extravasación al pasaje accidental de una sustancia administrada por vía intravenosa hacia el tejido circundante<sup>1</sup>.

Según el tipo de reacción que ocasionan, las sustancias extravasadas se clasifican en<sup>1-5</sup>:

- *Vesicantes o Necrosantes*: ocasionan dolor intenso, eritema, tumefacción y formación de vesículas o ampollas. Si no se tratan pueden evolucionar a ulceración y necrosis de la piel y de las partes blandas subyacentes, generando daños funcionales desde leves a severos.

- *Irritantes*: causan edema, eritema y dolor local, sin progresar a necrosis. Potencialmente pueden causar ulceración en caso de grandes extravasaciones.

- *No-Vesicantes o No-agresivas*: rara vez producen reacción aguda. No producen ulceración ni necrosis.

El mecanismo por el cual las sustancias extravasadas generan daño tisular depende de<sup>3, 6, 7</sup>:

1. *Osmolaridad*: en contacto con soluciones hipertónicas (osmolaridad mayor a 290 mosmol/L) el equilibrio entre los fluidos intracelulares y extracelulares se ve alterado: el fluido tiende a salir de la célula para compensar la hipertonicidad del espacio extracelular, produciéndose así deshidratación celular, edema local y posterior isquemia por compresión mecánica y necrosis.

2. *Capacidad de unión al ADN*: las sustancias que se fijan al ADN producen cambios irreversibles en el mismo que conducen a apoptosis celular. Originan así un daño tisular crónico y progresivo. Por el contrario, las sustancias que no se fijan al ADN ejercen un daño en forma indirecta, son metabolizadas fácilmente y generan una injuria localizada que tiende a mejorar con el paso del tiempo.

3. *PH*: soluciones muy ácidas (PH <5,5) o muy alcalinas (PH >8,5) ocasionarían daño celular por coagulación de proteínas.

La injuria producida afecta del 0,1% al 6% de los pacientes que reciben quimioterapia y son bien conocidos sus manifestaciones clínicas y su tratamiento; sin embargo, la incidencia de extravasación de sustancias no citotóxicas es desconocida, con escasas comunicaciones en la bibliografía. Entre ellas, las soluciones hiperosmolares, electrolíticas y de glucosa, los fármacos adrenérgicos y las sustancias de contraste son los que con mayor frecuencia producen daño tisular una vez extravasados. A pesar de no ser fármacos citotóxicos, aciclovir y ganciclovir, ambos agentes antivirales análogos del nucleósido guanósina, son calificados como vesicantes, ya que poseen un pH extremadamente alcalino, de 9 a 11, cuando son preparados en solución para administración endovenosa<sup>1, 4-6</sup>.

Se presenta una paciente de 70 años con antecedente de linfoma no Hodgkin que consultó por dos lesiones

dolorosas de 1 mes de evolución en extremidad superior izquierda que habían iniciado luego de la infusión intravenosa de ganciclovir durante su internación por neumonía por citomegalovirus. Con el tratamiento instaurado la evolución clínica fue satisfactoria, con desaparición del dolor y cicatrización de las úlceras.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años, que consultó por una dermatosis de un mes de evolución localizada en antebrazo y dorso de mano izquierdos, asociada a dolor.

*Antecedentes personales*: Linfoma no Hodgkin diagnosticado 6 meses previo a la consulta, en tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y meprednisona (último ciclo recibido 1 mes antes del inicio de la dermatosis).

Internación 1 mes previo a la consulta por neumonía por citomegalovirus, por lo que recibió tratamiento con ganciclovir intravenoso (IV).

*Examen físico*: placas eritematovio-



**Foto 1.** Placa eritemato-violácea indurada de límites bien definidos adyacente a pliegue cubital izquierdo con úlcera central redondeada de bordes netos con fondo fibrinoso.



láceas induradas, de límites netos, con una úlcera central redondeada de bordes bien definidos y fondo fibrinoso. La lesión mayor medía 8 x 4,5 cm de diámetro y se localizaba en antebrazo izquierdo, adyacente al pliegue cubital. La lesión menor medía 5 x 4,5 cm y se localizaba en dorso de mano izquierda (Fotos 1 y 2). La paciente refería que ambas lesiones habían aparecido después de la infusión de ganciclovir IV durante la última internación.

*Exámenes complementarios:* ecografía doppler de miembro superior izquierdo: trombosis de vena basilica.

*Tratamiento:* elevación de miembro superior izquierdo, compresas frías, aplicación de crema con ácido fusídico 2% + betametasona 0,1%, paracetamol 500 mg cada 8 h vía oral, durante dos semanas; luego se agregó hesperidina 150 mg cada 12 h por vía oral y heparina sódica 1000 UI/g crema, aplicada una vez al día.

La evolución clínica fue satisfactoria, con desaparición del dolor y cicatrización de las úlceras en 2 meses (Fotos 3 y 4).



Foto 2. Lesión de similares características en dorso de mano izquierda.

### COMENTARIOS

Una de las complicaciones más frecuentes que deriva de la administración intravenosa de los fármacos es la extravasación, definida como la salida del líquido administrado de forma intravenosa, desde el vaso sanguíneo

al tejido que lo rodea. Su incidencia global se estima en un 11% de los tratamientos administrados<sup>4, 5, 8</sup>.

La lesión producida depende de la agresividad del fármaco (Tablas I y II); de la concentración, de la cantidad extravasada y del tiempo transcurrido



Foto 3. Evolución clínica tras 1 mes tratamiento. Resolución de úlcera de antebrazo.



Foto 4. Evolución clínica tras 1 mes de tratamiento. Mejoría de placa de dorso de mano, con persistencia de pequeña úlcera central.

CLASIFICACIÓN AGENTES CITOTÓXICOS SEGÚN EL DAÑO TISULAR QUE OCASIONAN	
<b>SUSTANCIAS VESICANTES</b>	
A) QUE SE UNEN AL ADN -AGENTES ALQUILANTES -ANTRACICLINAS -DERIVADAS DE ANTIBIÓTICOS	Mecloretamina Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina Mitomicina, dactinomicina, mitoxantrona
B) QUE NO SE UNEN AL ADN -ALCALOIDES VINCA -TAXANES	Vincristina, vinblastina Paclitaxel
<b>SUSTANCIAS IRRITANTES</b>	
-ALQUILANTES -ANÁLOGOS DE PLATINO -INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA -ANTRACICLINAS	Carmustina, dacarbazina, ifosfamida, melfalán Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino Etopósido, tenipósido

Tabla 1

hasta el inicio del tratamiento<sup>4, 5</sup>.

Existen tres clases de factores que aumentan el riesgo extravasación<sup>2, 5, 7, 9</sup>:

-Factores de riesgo dependientes del paciente: incluyen: incapacidad para comunicar síntomas (niños muy pequeños, ancianos, pacientes con

deterioro cognitivo, comatosos, personas anestesiadas); fragilidad capilar (ancianos, diabéticos, pacientes oncológicos); elevada presión venosa; terapia intravenosa de larga duración y antecedente de extravasación previa.

-Factores de riesgo dependientes del fármaco: están dados por su categoría (vesicantes, irritantes o no agresivos), su concentración, su volumen y el tiempo de exposición.

-Factores de riesgo dependientes de la administración: involucran: expe-

CLASIFICACIÓN DE AGENTES NO CITOTÓXICOS SEGÚN EL DAÑO TISULAR QUE OCASIONAN. TIPO DE COMPRESAS A APLICAR SEGÚN SUSTANCIA EXTRAVASADA.	
SUSTANCIAS IRRITANTES	SUSTANCIAS VESICANTES
Adrenalina (C) Amiodarona (C) Claritromicina (F) Eritromicina (F) Foscarnet (F) Dopamina (C) Dobutamina (C) Noradrenalina (C) Prometazina (F)	Aminofilina(C) Aciclovir (F) Anfotericina (F) Gluconato de calcio (C) Cefotaxima (F) Diazepam (F) Digoxina (F) Ganciclovir (F) Solución salina hipertónica (>5%) (C) Alimentación parenteral (C) Cloruro de potasio (H) Fenitoína (F) Bicarbonato de sodio (C)

(F): Compresa Fría. (C): Compresa Caliente.

Tabla 2

riencia de la persona que manipula; técnica inadecuada; dispositivo venoso empleado; lugar de la administración (el riesgo es mayor en zonas de articulaciones, como muñeca y pliegue antecubital, y en zonas de escaso panículo adiposo, como dorso de manos).

Nuestra paciente tenía numerosos factores de riesgo de extravasación: edad añosa, neoplasia recientemente diagnosticada, terapia intravenosa previa de larga duración (quimioterapia), fármaco vesicante infundido (ganciclovir) y zona de riesgo de infusión (dorso de mano).

Los síntomas iniciales que se producen en el caso de la extravasación son dolor, eritema local, sensación de quemazón y ausencia de retorno venoso. La evolución estará determinada por el tipo de fármaco extravasado y por la rapidez con que se tomen las medidas subsiguientes. En el caso de los medicamentos vesicantes, si no se tratan de manera adecuada y precoz se observa la formación de ampollas que pueden evolucionar a ulceración que progresa en extensión y profundidad debido a la liberación retardada del fármaco desde las células que se destruyen. La situación se agrava si se produce necrosis, infección en la zona afectada o se dañan nervios o tejidos blandos, pudiendo incluso perder su función<sup>5,7,9</sup>.

Si bien nuestra paciente llevaba ya 1 mes de evolución de sus lesiones cuando consultó a nuestro servicio, persistía con eritema, edema, induración, ulceración y dolor en ambas lesiones.

El aciclovir y el ganciclovir son fármacos antivirales análogos del nucleósido guanósina; inhiben la síntesis del ADN viral por un mecanismo de toxicidad selectiva. Poseen numerosos

efectos adversos, entre ellos mielosupresión con neutropenia, neuropatía, nefrotoxicidad, astenia y cefalea. La extravasación se describe en hasta 1.7% de los pacientes que reciben estos medicamentos por vía intravenosa. A pesar de no ser fármacos citotóxicos, ambos son clasificados como vesicantes, ya que poseen un pH alcalino, de 9 a 11, cuando son preparados en solución para administración endovenosa.

Existen pocas comunicaciones de necrosis cutánea asociada a infusión endovenosa de aciclovir en la literatura revisada<sup>10</sup>. Sin embargo, la evidencia es mucho más escasa con respecto a ganciclovir: encontramos sólo un caso de extravasación con formación de flictenas en un paciente en tratamiento por retinitis por citomegalovirus, publicado por Powell y col. 11 en 2018.

El diagnóstico de extravasación es clínico, teniendo en cuenta el antecedente del fármaco recibido. El estudio histopatológico efectuado en la etapa aguda de las lesiones evidencia necrosis epidérmica y de las glándulas ecrinas sin infiltrado inflamatorio, trombosis masiva de los vasos dérmicos superficiales y profundos y necrosis de adipocitos con paniculitis a predominio septal. Los casos biopsiados más tardíamente muestran fibrosis septal, necrosis de adipocitos con imágenes de degeneración lipomembranosa y ocasional presencia de siringo-metaplasia escamosa ecrina<sup>12</sup>.

La extravasación de fármacos puede producir gran morbilidad. Se deben tomar medidas para prevenir que ocurra esta complicación, entre ellas: conocer los fármacos con capacidad irritante o vesicante, seleccionar el lugar de punción (no elegir

venas de la muñeca, del dorso de la mano y de las extremidades inferiores, vasos de pequeño diámetro, inflamados o esclerosados y zonas en las que se puedan afectar estructuras más especializadas); evitar infusiones prolongadas y de elevada concentración en vasos periféricos; considerar colocación de acceso venoso central en caso de accesos venosos periféricos dificultosos; rotar el lugar de inyección; advertir al paciente que avise rápidamente si tiene sensación de prurito o ardor y comprobar periódicamente la zona de punción y el trayecto venoso.

Si a pesar de todas las medidas preventivas se produce la extravasación, es importante detectarla y actuar precozmente<sup>4,5,8,13</sup>.

El tratamiento se basa en tres tipos de medidas:

-*Medidas generales:* se aplican en todos los casos. Consisten en: detener la perfusión sin retirar la vía, aspirar 5 ml de sangre para extraer parte del medicamento extravasado, marcar los bordes del área afectada, administrar entre 5-10 ml de diluyente, extraer la aguja de administración, elevar la extremidad afectada a un nivel superior al corazón evitando cualquier presión o vendaje que pueda agravar la lesión y controlar periódicamente la evolución de la zona afectada<sup>3,8,13-15</sup>.

-*Medidas específicas:* se aplican en función del fármaco extravasado. Abarcan las medidas físicas y las farmacológicas. Las medidas físicas implican la aplicación local de calor o frío (Tabla II). El calor produce vasodilatación, favoreciendo el drenaje del fármaco, mientras que el frío sólo puede aplicarse si existe un antídoto específico para inyectar localmente, ya que la vasoconstricción que produ-

MEDIDAS ESPECÍFICAS PARA EL TRATAMIENTO DE EXTRAVASACIÓN.			
FÍSICAS	FARMACOLÓGICAS		
	ANTÍDOTOS PROPIAMENTE DICHS	ANTÍDOTOS PUTATIVOS	OTROS
Compresas calientes Compresas frías	Fentolamina Citrato sódico Procaína	Nitroglicerina 2% Mucopolisacaridasas	Corticoides Fibrinolisisina Desoxirribonucleasa Dimetilsulfóxido Antibióticos tópicos Antibióticos sistémicos

Tabla 3

ce puede aumentar el daño tisular, al dificultar la eliminación del agente extravasado. Las medidas farmacológicas consisten en la aplicación de antídotos específicos. Éstos pueden ser antídotos propiamente dichos (fármacos que contrarrestan el mecanismo de acción del agente extravasado) o antídotos putativos (fármacos que facilitan la dilución del agente extravasado, aumentan su difusión tisular o incrementan el flujo sanguíneo). (Tabla III) <sup>3-5, 13-15</sup>.

-Medidas adicionales (analgesia y antibioterapia): para cantidades pequeñas de drogas extravasadas con síntomas menores es útil aplicar hidrocortisona al 1% crema. En caso de extravasaciones extensas, administrar dosis intravenosa de 100mg de hidrocortisona y 4mg de clorfenirami-

na oral. El tratamiento quirúrgico se plantea cuando la extravasación causa áreas extensas de necrosis y/o ulceración<sup>1, 5, 16</sup>.

Dado que las lesiones de nuestra paciente tenían 1 mes de evolución al momento de la primera consulta, se inició tratamiento con medidas específicas físicas (elevación del miembro y aplicación de compresas frías) y farmacológicas (aplicación de crema con ácido fusídico 2% + betametasona 0,1%, paracetamol 500 mg cada 8 h vía oral durante dos semanas); luego se agregó hesperidina 150 mg cada 12 h por vía oral y heparina sódica 1000 UI/g crema aplicada una vez al día. La evolución clínica fue satisfactoria, con desaparición del dolor y cicatrización de las úlceras en 2 meses.

## CONCLUSIONES

La extravasación de fármacos no citostáticos causa lesiones de igual gravedad que los citostáticos.

Para disminuir el daño tisular se requiere de una actuación rápida y adecuada con la aplicación de medidas generales y específicas.

Muchos fármacos, como el ganciclovir, disponen de poca bibliografía en lo referente a su extravasación. La comunicación de estos casos es fundamental para ampliar el conocimiento de este tema. □

## Agradecimientos

A la Dra. Estela Bilevich en el seguimiento conjunto de la paciente y al Dr. Mariano Ortiz en la corrección de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LE A, PATEL S: Extravasation of noncytotoxic Drugs: A review of the literature. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48 (7): 870-886.
2. GOOLSBY T, LOMBARDO F: Extravasation of Chemo therapeutic Agents: Prevention and treatment. *Semin Oncol* 2006; 33:139-143.
3. SCHULMEISTER L. Extravasation Management. *Seminars in Oncology Nursing* 2007; 23: 184-190.
4. MATEU DE ANTONIO J, MASSÓ-MUNIESA J, CLOPÉS A, ÒDENA E, TRULLÀS M. Extravasación de fármacos. *Farm Hosp* 1997; 21 (4): 235-238.
5. ARRALOZA SANIGER M, LERMA GARCÍA D, RAMÍREZ ARRALOZA A. Complicaciones más frecuentes de la administración intravenosa de fármacos: flebitis y extravasación. *Enfermería clínica* 2002; 12 (2): 80-85.
6. SAUERLAND C, ENGHELKING C, WICHAM R, CORBI D: Vesicant extravasation part I: Mechanisms, pathogenesis, and nursing care to reduce risk. *Oncol Nurs Forum*. 2006; 33: 1134-1140.
7. MACCARA ME. Extravasation: A hazard of intravenous therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 10: 713-717.
8. SCHRIJVERS D. Extravasation: A dreaded complication of chemotherapy. *Annals of oncology* 2003; 14 (3): 26-30.
9. ENER R, MEGLTHERY S, STYLER M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol* 2004; 15: 858-862.
10. ABDURRAHMAN S, LENFOBLASTIK A, BIR L, ASIKLOVIRIN A, DIŞINA D, BAĞLI S, CILT B: Bullous cutaneous eruption due to Extravasation of Aciclovir in an adolescent with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Hematol* 2012; 29: 109-110.
11. POWELL C, BORRELLI C, WHITE W, CARSON T. Ganciclovir-Induced Bullae Formation Secondary to Extravasation in a Patient Being Treated for Cytomegalo virus Retinitis. *Annals of Pharmacotherapy* 2018; 00 (0): 1-2.
12. ALFARO-RUBIO A, SAN MARTÍN O, REQUENA C, LLOMBART B, BOTELLA-ESTRADA R, NAGORE E, SERRA-GUILLÉN C, HUESO L, GUILLÉN C. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (3): 169-176.
13. PLUSCHNIG U, WERNER H. Extravasation emergencies: state-of-the-art management and progress in clinical research. *Memo* 2016 (9): 226-230. doi:10.1007/s12254-016-0304-2
14. FATIMA L. Extravasation: there could be more than meets the eye. *J trauma Critic Care* 2017; 1 (1): 1-4.
15. CONDE ESTEVEZ D, DE ANTONIO M. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farm Hosp* 2012; 36 (1): 34-42.
16. NEOCLEUS C, ANDONOPULOV E, ADRAMERINA A, SAVE-LIEVA O, GEORGIADOU P, DRIKOS I. Tissue Necrosis following extravasation of Aciclovir in an adolescent. *Acta Med Acad* 2017; 46 (1):55-58.

.....  
*Es en la práctica donde el hombre tiene que demostrar la verdad.*

K. MARX