

Cartas al Director

Vasculitis cutánea por hipersensibilidad probablemente causada por ketorolaco trometamol

Sr. Director:

El ketorolaco trometamol es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y analgésico del tipo de los ácidos arilpropiónicos, que está indicado en el manejo a corto plazo del dolor postoperatorio así como al asociado a traumatismos de intensidad moderada o severa que, de otro modo, precisaría de analgésicos opiáceos. Es un medicamento ampliamente utilizado en la práctica clínica, pero con un estrecho margen terapéutico, según el *EU Committee for Proprietary Medicinal Products*, habiéndose retirado del mercado en Francia y Alemania, principalmente por relacionarse con la aparición de hemorragia del tracto gastrointestinal y postoperatoria, insuficiencia renal aguda y reacciones anafilácticas. Los efectos adversos más frecuentes asociados a este medicamento afectan al aparato gastrointestinal (náuseas, dispepsia, diarrea) y al sistema nervioso (cefalea, confusión, somnolencia).

Revisando la base de datos bibliográfica Medline (1966-2005) a través de PubMed mediante varias estrategias de búsqueda con los términos clave y MeSH “*drug interaction*” AND “*vasculitis*” OR “*Schönlein-Henoch*” OR “*purpura*” AND “*ketorolac*” OR “*NSAID*”, no hemos encontrado ningún caso de vasculitis cutánea por hipersensibilidad (VH) en relación a la administración de este fármaco publicada en revistas científicas y tampoco comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Por ello, esta es la primera publicación de VH probablemente secundaria a la administración de ketorolaco.

Descripción del caso

Hombre de 69 años con antecedentes de esófago de Barret desde hace 5 años, que es sometido a intervención quirúrgica (esofagectomía con posterior plastia gástrica cervical). El resultado anatomopatológico de la pieza confirma el diagnóstico, presentando displasia de bajo grado y gastritis crónica superficial *Helicobacter pylori* negativa. En el postoperatorio sufre dos complicaciones: la primera consiste en una fístula de la plastia y la segunda una trombosis de la vena axilar y subclavia derechas. El día 35 del postoperatorio presenta de forma súbita un exantema macular no pruriginoso que, en horas, pasa a ser una púrpura palpable que afecta a extremidades, principalmente las inferiores. Un día antes recibió una dosis única de 30 mg de ketorolaco vía intravenosa, no habiendo recibido ketorolaco en el momento de la analgesia postoperatoria que se realizó con tramadol, metamizol y paracetamol. No se había producido ninguna otra modificación en el tratamiento en los 6 días previos: ceftriaxona 2 g i.v./24 h (9 días), metronidazol 500 mg

i.v./8 h (6 días), furosemida 20 mg i.v./12 h (33 días), enoxaparina 60 mg s.c./12 h (6 días), paracetamol 1 g i.v. si precisa (33 días), lorazepam 1 mg sublingual/24 h (10 días).

Las exploraciones realizadas no mostraron afectación de otros órganos y sistemas (renal, gastrointestinal ni urinario). No había signos de sepsis, tumores ni enfermedades inflamatorias crónicas. El hemograma, el estudio de coagulación y los marcadores inflamatorios, de función hepática y renal permanecieron normales. El factor reumatoideo, las determinaciones en sangre de inmunoglobulinas, complemento, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, crioglobulinas y serología para los virus de la hepatitis B y C fueron normales o negativos. El diagnóstico se realizó por inspección clínica de las lesiones cutáneas. Se retiró el ketorolaco, ya que la ausencia de otras posibles causas y la relación temporal entre su administración y la aparición del exantema hizo pensar que podía ser el origen del cuadro. Desde el momento en que se suspendió el fármaco, las lesiones experimentaron una progresiva resolución en los siguientes 14 días, sin haberse indicado medidas terapéuticas especiales.

Discusión

Se considera la VH, también denominada vasculitis leucocitoclástica, vasculitis alérgica o vasculitis inducida por fármacos, como una enfermedad de base inmune que resulta del depósito de inmunocomplejos, principalmente en los vasos pequeños. Este hecho conduce al daño vascular y a manifestaciones isquémicas secundarias. El antígeno precipitante puede ser endógeno (en el contexto de enfermedades del tejido conectivo o de otros procesos crónicos) o exógeno (fármacos o infecciones)¹. En su forma más benigna, la VH afecta exclusivamente a la piel, principalmente en forma de púrpura palpable que predomina en los miembros inferiores. Los criterios de clasificación de las VH son: a) edad de aparición mayor de 16 años; b) toma de medicamentos en el momento de aparición; c) púrpura palpable; d) exantema maculopapular; e) biopsia que muestre granulocitos en una localización intravascular o extravascular alrededor de las arteriolas o las vénulas². La presencia de 3 o más criterios muestra una sensibilidad del 71% y una especificidad del 84% para el diagnóstico de VH. Los fármacos se ha relacionado como único factor precipitante en un 12-18% y como cofactor adicional en un 16-22% en dos series de casos consecutivos no seleccionados³. En estas situaciones, la medida principal es la suspensión del fármaco, lo que conlleva la resolución de las lesiones en días o pocas semanas. Son necesarias otras medidas adicionales, en caso de que el cuadro se prolongue (colchicina, antihistamínicos, dapsona, pentoxifilina) o que exista una afectación sistémica (corticosteroides, inmunosupresores, inmunoglobulinas).

El nuestro parece ser el caso de una VH asociada a ketorolaco, dada la relación temporal entre la administración de este fármaco vía intravenosa y la presentación del exantema. El

hecho de que, con la retirada de este, las lesiones regresaran, va en contra de que otro fármaco fuera el causante. Como alternativas menos probables, estaban las VH asociadas a infecciones (más frecuentes en niños), las asociadas a tumores y las vaculitis sistémicas primarias con afectación cutánea. La ausencia de antecedentes, de hallazgos clínicos durante el ingreso relacionados con un nuevo diagnóstico junto a la mejoría experimentada sin iniciar tratamiento específico, permitieron descartar estas causas.

Existe poca literatura acerca de la epidemiología de las VH asociadas al uso de AINE, aunque hay algunos casos en relación a ibuprofeno⁴, naproxeno, etodolaco⁵, aceclofenaco⁶ y celecoxib⁷. Un estudio retrospectivo examinó la incidencia de VH demostradas por biopsia asociadas a tratamiento farmacológico durante un periodo de 10 años. Un 8% de los casos se asoció a analgésicos y AINE. Ninguno de estos pacientes tuvo una afectación sistémica y su recuperación fue completa en la mayoría de los casos sin dejar secuelas⁸.

Este episodio de vasculitis por hipersensibilidad fue considerado como una reacción adversa grave probablemente causada por ketorolaco trometamol, según el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. Fue comunicado al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

E. Barroso Casamitjana, B. Isla Tejera¹, J. Ruano Ruiz,
A. Blanco-Molina

*Servicios de Medicina Interna y ¹Farmacia.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Bibliografía

1. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-76.
2. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1108.
3. Lozano F, Martin E, Luaces C, Cardellach F. Vasculitis leucocitoclásticas: análisis de 62 casos. *Med Clin (Barc)* 1987; 88: 437-41.
4. Peters F, Maessen-Visch B, Kho L. Leukocytoclastic vasculitis induced by a nonsteroidal antiinflammatory drug. *J Rheumatol* 1996; 23: 2008-9.
5. Willemain B, Blicke JF, Meaume S, Zerby S, Brogard JM. Allergic vasculitis by etodolac. The first case. *Ann Med Interne (Paris)* 1989; 140: 529-30.
6. Morros R, Figueras A, Capellá D, Laporte JR. Hypersensitivity vasculitis related to aceclofenac. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 3-7.
7. Jordan KM, Edwards CJ, Arden NK. Allergic vasculitis associated with celecoxib. *Rheumatology* 2002; 41: 1453-5.
8. García-Porrúa C, González-Gay MA, López-Lázaro L. Drug associated cutaneous vasculitis in adults in northwestern Spain. *J Rheumatol* 1999; 26: 1942-4.