

Vasculitis leucocitoclástica ampollosa inducida por antiinflamatorios no esteroideos

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced bullous leukocytoclastic vasculitis.

Emanuel Zumaya Gómez,¹ Ruth Aidée Quiroz Mejía,² Alan Alberto Torres Díaz,³ Teodoro Medel Barajas³

Resumen

ANTECEDENTES: La vasculitis leucocitoclástica está mediada por una reacción de hipersensibilidad tipo III. Esta enfermedad es la vasculitis más frecuente en la práctica clínica y se asocia con un amplio espectro de afecciones: autoinmunitarias, neoplasias, infecciones o hipersensibilidad a medicamentos. La vasculitis leucocitoclástica es una manifestación infrecuente de hipersensibilidad a medicamentos; las farmacodermias ocasionan únicamente entre el 10 y el 24% de los casos; los agentes causales más comunes son antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos betalactámicos o sulfas. Clínicamente se manifiesta por púrpura palpable que predomina en las extremidades inferiores y sitios de traumatismo. El tratamiento se centra en el control de los síntomas, corticosteroides a dosis bajas o colchicina. Cuando la causa es un medicamento el pronóstico es favorable y la suspensión del fármaco causante suele ser curativa.

CASOS CLÍNICOS: *Caso 1:* paciente masculino de 31 años que posterior a la ingesta de ketorolaco manifestó una dermatosis en ambas piernas con manchas purpúricas y ampollas con centro necrótico que remitió a los 5 días. *Caso 2:* paciente masculino de 43 años que manifestó manchas purpúricas y ampollas 12 horas después de la ingesta de naproxeno.

CONCLUSIONES: Los antiinflamatorios no esteroideos pueden precipitar vasculitis leucocitoclástica; el diagnóstico y tratamiento oportunos reducen la morbilidad en adultos.

PALABRAS CLAVE: Vasculitis leucocitoclástica; reacción adversa a medicamentos; hipersensibilidad.

Abstract

BACKGROUND: Leukocytoclastic vasculitis is mediated by a type III hypersensitivity reaction. This entity is the most common vasculitis in clinical practice and is associated with a wide spectrum of conditions: autoimmune, neoplasms, infections, or drug hypersensitivity. Leukocytoclastic vasculitis is an infrequent manifestation of hypersensitivity to drugs; pharmacodermias only cause between 10 and 24% of cases; the most common causative agents are nonsteroidal anti-inflammatory drugs, beta-lactam antibiotics, or sulfa drugs. Clinically it manifests as palpable purpura that predominates in the lower extremities and trauma sites. Treatment focuses on symptom control, low-dose corticosteroids, or colchicine. When the cause is a medication, the prognosis is favorable and the suspension of the causative drug is usually healing.

CLINICAL CASE: *Case 1:* A 31-year-old male patient who presented, after consuming ketorolac, a dermatosis of both legs with purpuric spots and blisters with a necrotic center, that subsided after 5 days. *Case 2:* A 45-year-old male patient who manifested purpuric spots and blisters 12 hours after consuming naproxen.

CONCLUSIONS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs can potentially precipitate leukocytoclastic vasculitis, and early diagnosis and treatment reduce morbidity in adults.

KEYWORDS: Leukocytoclastic vasculitis; Adverse drug reaction; Hypersensitivity.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Servicio de Dermatología.

³ Servicio de Patología.

Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos, Toluca, Estado de México.

Recibido: 28 de diciembre 2022

Aceptado: 30 de abril 2023

Correspondencia

Emanuel Zumaya Gómez
emanuel_zugo@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Zumaya-Gómez E, Quiroz-Mejía RA, Torres-Díaz AA, Medel-Barajas T. Vasculitis leucocitoclástica ampollosa inducida por antiinflamatorios no esteroideos. Med Int Méx 2024; 40 (6): 379-387.

ANTECEDENTES

El término vasculitis leucocitoclástica se refiere a la descripción histopatológica de una forma común de vasculitis de pequeños vasos que afecta las arteriolas, los capilares y las vénulas poscapilares, en la que el infiltrado inflamatorio está compuesto por neutrófilos con necrosis fibrinoide y desintegración de núcleos en fragmentos (leucocitoclasia).¹ Aunque el 50% de los casos de vasculitis leucocitoclástica son idiopáticos, ésta puede ser secundaria a causas identificables: malignidad, enfermedades autoinmunitarias, infecciones y medicamentos. Los medicamentos se han implicado en el 10 al 24% de los casos de vasculitis leucocitoclástica, los agentes más frecuentes son las sulfonamidas, los antiinflamatorios no esteroides y los antimicrobianos betalactámicos.²

Si bien hay una gran incertidumbre debido a la variabilidad de su definición, la incidencia de vasculitis leucocitoclástica cutánea varía de 15 a 38 casos por millón/año, mientras que la prevalencia es de 2.7 a 29.7 por millón.³ La vasculitis leucocitoclástica cutánea parece afectar a uno y otro sexo por igual, así como a pacientes de todas las edades, aunque algunos estudios observaron una ligera predilección por el sexo masculino y edad de manifestación predominante entre 40 y 65 años.^{3,4} La piel es el órgano más comúnmente afectado, con predominio en las extremidades inferiores.⁵ Hasta un tercio de los pacientes tienen afectación del tronco y de las extremidades superiores, por lo general, sin afectación palmar, plantar y de las mucosas.⁵ La lesión cutánea más habitual y típica es la púrpura palpable.⁶ Otras manifestaciones de la piel incluyen erupción maculopapular, ampollas, pápulas, placas, nódulos, úlceras y livedo reticularis.⁵

La patogenia de la vasculitis leucocitoclástica es compleja y a menudo multifactorial, se desencadena por moléculas de adhesión como las selectinas y las citocinas (IL-1 y TNF- α). Las

moléculas de adhesión interactúan de manera secuencial para permitir que los neutrófilos migren fuera de los vasos sanguíneos. El primer paso es la migración de los neutrófilos, seguida de la detención y adhesión firme. La migración de los neutrófilos está mediada por selectinas. La histamina induce la migración de leucocitos en las vénulas poscapilares a través de la expresión de selectina. Los leucocitos polimorfonucleares estimulados liberan enzimas lisosomales que destruyen la integridad de la pared del vaso sanguíneo. Esto resulta en hemorragia, edema y abundante infiltrado leucocitario, lo que crea la púrpura palpable.⁷

Aunque la historia clínica y el examen físico a veces son suficientes para establecer el diagnóstico, generalmente se requieren estudios de laboratorio para el diagnóstico diferencial. Cuando la manifestación es clara (por ejemplo, hay un fármaco probable o un desencadenante infeccioso) y no hay signos de enfermedad sistémica, puede ser suficiente obtener una biometría hemática completa, química sanguínea y examen general de orina. En todos los demás casos, un estudio razonable debe incluir serologías infecciosas (por ejemplo, hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana), panel de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide, concentraciones de complemento en suero de C3 y C4, ANCA y crioglobulinas. La biopsia de piel es de suma importancia y debe tomarse siempre que sea posible para confirmar el diagnóstico.¹

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento de la vasculitis leucocitoclástica depende de dos factores principales: la causa y la extensión de la enfermedad. Si la vasculitis leucocitoclástica se limita a la piel, la estrategia de tratamiento debe centrarse en el alivio sintomático porque la mayor parte de los episodios agudos son de alivio espontáneo y no recurren, incluso sin tratamiento.⁸ En todos los casos debe recomendarse el reposo (evitando estar de pie o caminar

mucho tiempo), la elevación de piernas y el uso de medias de compresión.

Cuando la causa es obvia, como infecciones o medicamentos, eliminar o tratar el desencadenante siempre que sea posible es decisivo y, a menudo, suficiente. Por el contrario, cuando una vasculitis leucocitoclástica limitada a la piel es severa o recurrente el tratamiento generalmente debe incluir corticosteroides sistémicos con o sin terapia coadyuvante con otros inmunosupresores.⁸ La administración de corticosteroides como la prednisona a dosis de 1 mg/kg al día es un tratamiento bien aceptado y eficaz para casi todos los casos.⁹

En este artículo se comentan los casos de dos pacientes que tuvieron un cuadro clínico compatible con vasculitis leucocitoclástica secundaria a la administración de antiinflamatorios no esteroideos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 31 años, originario y residente del Estado de México, fue referido al servicio de Urgencias del Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos por padecer una dermatosis de 20 días de evolución, acompañada de prurito y dolor, por lo que se decidió su ingreso a Medicina Interna con diagnóstico de probable púrpura de Henoch-Schönlein para ser valorado por los dermatólogos.

El paciente no informó que padeciera enfermedades crónicas y alergias.

Al interrogatorio refirió haber iniciado con lumbalgia aguda posterior a cargar varios costales de cemento, por lo que acudió con un médico particular quien le indicó tres inyecciones de 1 g de ketorolaco (intramuscular). Doce horas después de aplicar la primera dosis tuvo

prurito generalizado 6/10 y 24 horas después, manchas purpúricas localizadas en las extremidades inferiores y dolor ardoroso en la piel de intensidad 8/10, por lo que aplicó agua fría y alcohol etílico desnaturalizado para disminuir sus molestias. Cuatro días después manifestó ampollas en el dorso de los pies acompañadas de áreas de necrosis, por lo que se hospitalizó en su clínica local donde se indicó tratamiento con ceftriaxona 1 g cada 12 horas, clindamicina 600 mg cada 8 horas, paracetamol 1 g cada 8 horas, enoxaparina 40 mg cada 24 horas, dexametasona 8 mg dosis única y metilprednisolona 70 mg cada 24 horas sin mejoría, por lo que fue referido a nuestro centro médico.

En la valoración de los dermatólogos se reportó una dermatosis diseminada a todos los segmentos, con predominio en los miembros inferiores, bilateral y con tendencia a la simetría, caracterizada por numerosas manchas purpúricas palpables, de 0.4 a 10 cm de diámetro, algunas con centro necrótico deprimido (targetoide) y otras con ampollas flácidas. **Figuras 1, 2 y 3**

El estado clínico del paciente era estable con signos vitales normales y sin datos relevantes a la exploración física. Con la impresión diagnóstica de vasculitis se tomó una biopsia de piel y se solicitaron estudios de extensión que se reportaron dentro de parámetros normales: hemoglobina 15 g/dL, hematocrito 47.7%, plaquetas 496 mil/ μ L, glucosa 92 mg/dL, urea 43 mg/dL, BUN 20 mg/dL y creatinina 1 mg/dL, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y sangre oculta en heces negativa; esto con el objetivo de establecer el diagnóstico de enfermedad puramente cutánea o con afección sistémica.

La biopsia de piel reportó estrato córneo ortoqueratósico con caída de pigmento, vesícula subepidérmica que contenía neutrófilos, cariorrexis y espongirosis focal acompañados de dermis superficial con vasos sanguíneos con



Figura 1. Manchas purpúricas palpables.



Figura 2. Ampollas hemorrágicas y zonas exulceradas con necrosis.

fibrina en las paredes, rodeados también por una moderada cantidad de neutrófilos. **Figura 4**



Figura 3. Manchas purpúricas de contenido sérico y hemorrágico.

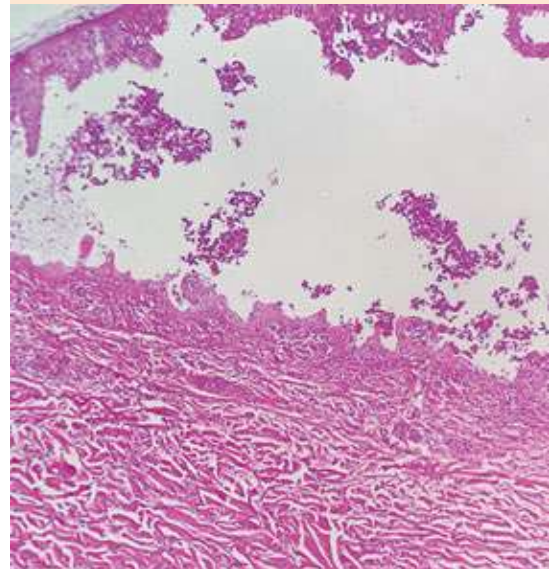


Figura 4. Estudio histopatológico. Microfotografía con H&E 20x. Estrato córneo con caída de pigmento, vesícula subepidérmica con contenido neutrofílico y escaso polvo nuclear.

Se inició tratamiento con hidratación parenteral, dexametasona a dosis de 8 mg por vía intraveno-

sa cada 24 horas y fomentos de alibour loción cada 8 horas en los sitios de las ampollas de los pies.

El paciente tuvo adecuada evolución sin nuevas lesiones cutáneas y con alivio de la dermatosis a los cinco días, por lo que se decidió su alta hospitalaria con reducción de la dosis de esteroide y cuidados generales de la piel. De acuerdo con la evolución del paciente y la correlación clínico-patológica, se estableció el diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica asociada con ketorolaco.

Caso 2

Paciente masculino de 41 años con dermatosis diseminada a los miembros superiores e inferiores asociada con prurito, con antecedente de infección de las vías respiratorias tratada en medio privado, entre otros fármacos, con naproxeno 500 mg cada 12 horas por vía oral durante 3 días. Seis horas después de la ingesta de la primera dosis manifestó prurito localizado en los miembros inferiores y dolor de tipo ardoroso 6/10 exacerbado por la bipedestación y 12 horas después, manchas purpúricas. Debido al aumento en cantidad de estas lesiones fue referido a la consulta externa del servicio de Dermatología.

A la exploración física se observó una dermatosis diseminada a los miembros superiores e inferiores (donde predominaba) de forma bilateral y con tendencia a la simetría, caracterizada por manchas y ampollas purpúricas entre 5 y 15 mm de diámetro. **Figuras 5 y 6**

El estudio histopatológico reveló un infiltrado perivascular compuesto, predominantemente, por linfocitos y neutrófilos, extravasación de glóbulos rojos en la dermis, con necrosis fibrinoide de pequeños vasos y polvo nuclear (**Figura 7**). El estudio analítico con reactivos de fase aguda, biometría hemática, química



Figura 5. Petequias, manchas y ampollas purpúricas.



Figura 6. Petequias, vesículas y ampollas de bases purpúricas.

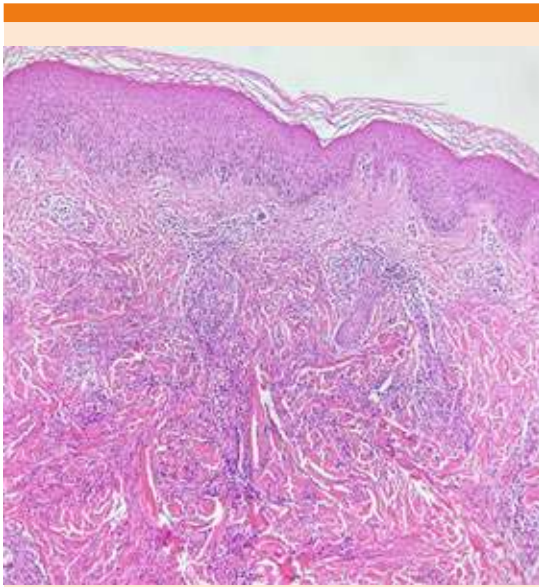


Figura 7. Estudio histopatológico. Microfotografía con H&E 20x. Infiltrado inflamatorio perivascular compuesto predominantemente por neutrófilos, necrosis fibrinoide y extravasación de eritrocitos.

sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina y sangre oculta en heces fueron normales. El cultivo de orina y las serologías para virus de la inmunodeficiencia humana y virus de hepatitis C se reportaron negativos. Se inició tratamiento con prednisona 5 mg por vía oral cada 24 horas, con reducción de la dosis, iniciando con 3 tabletas cada 24 horas durante 7 días, posteriormente 2 tabletas cada 24 horas durante 7 días y finalmente 1 tableta cada 24 horas durante 7 días, con alivio clínico completo de las lesiones cutáneas.

DISCUSIÓN

Las vasculitis se clasifican en primarias o secundarias según el tamaño de los vasos que lesionan. Actualmente existen 2 formas diferentes de clasificarlas, la primera sugerida por el *American College of Rheumatology* (ACR) y la segunda propuesta por la Nomenclatura Revisada de

la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill (CHCC) 2012. La diferencia más notoria entre ellas es que la primera clasificación denomina este tipo de vasculitis como hipersensibilidad, mientras que la segunda la define como vasculitis leucocitoclástica cutánea. La nomenclatura de la CHCC se dio a conocer por primera vez en 1994. Posteriormente, en 2012, se agregaron nuevos términos: vasculitis dérmica y se modificaron algunos de los preexistentes. La terminología generalmente aceptada en la CHCC se muestra en el **Cuadro 1**.⁹

Las vasculitis de vasos pequeños definen un amplio espectro de enfermedades, en las que la vasculitis leucocitoclástica denota una enfermedad en la que la inflamación en los vasos pequeños es impulsada por neutrófilos, lo que resulta en leucocitoclasia.¹⁰

La vasculitis leucocitoclástica más común es la cutánea; el diagnóstico histopatológico a través de biopsia debe establecerse lo antes posible para descartar otras causas: enfermedades sistémicas, neoplásicas o infecciosas.¹¹

La enfermedad ocurre cuando sobreviene una reacción de hipersensibilidad tipo III, lo que explica la existencia de inmunocomplejos, inmunoglobulinas y complemento. También ocurre la formación de complejos antígeno-anticuerpo, así como de depósitos de inmunocomplejos en las paredes de los vasos sanguíneos. Todo ello provoca la liberación de mediadores inflamatorios, moléculas de adhesión, radicales libres y algunas enzimas que producen daño en las paredes vasculares, extravasación de glóbulos rojos y fragmentación de neutrófilos.⁹

Aounallah y colaboradores¹² realizaron un estudio en Túnez del año 2000 a 2013 y encontraron que la principal causa de las vasculitis leucocitoclásticas son las enfermedades sistémicas con un 51% de los casos; el lupus eritematoso sistémico fue la enfermedad más asociada (8-14%),

Cuadro 1. Terminología aceptada en la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill

Grupo	Nomenclatura
Vasculitis de grandes vasos	Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes
Vasculitis de medianos vasos	Enfermedad de Kawasaki Poliarteritis nodosa
Vasculitis de pequeños vasos	Vasculitis asociada con ANCA Poliangitis microscópica Granulomatosis de Wegener Vasculitis inducida por inmunocomplejos Enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis de Henoch-Schönlein Vasculitis hipocomplementémica urticariana
Vasculitis de vaso variable	Síndrome de Cogan Enfermedad de Behçet
Vasculitis de un solo órgano	Vasculitis leucocitoclástica cutánea Arteritis dérmica Vasculitis primaria del sistema nervioso central Aortitis aislada
Vasculitis asociada con enfermedades sistémicas	Vasculitis lúpica Vasculitis reumatoide Vasculitis sarcoide
Vasculitis asociada con una causa probable	Vasculitis inducida por inmunocomplejos asociada con medicamentos Vasculitis asociada con ANCA por fármacos Vasculitis crioglobulinémica asociada con hepatitis C Aortitis asociada con sífilis Vasculitis asociada con neoplasias

seguida por la púrpura de Henoch-Schönlein con un 26.2% y con el 8.8 al 20% de los casos se encuentra la secundaria a medicamentos, lo que difiere del estudio de Khetan y su grupo en el que reportaron que la principal causa de vasculitis leucocitoclástica es por hipersensibilidad con un 37.7%.^{12,13}

Las reacciones cutáneas por medicamentos son un efecto adverso frecuente en nuestro medio. Es común que se manifiesten con urticaria, angioedema o ambos, exantemas morbiliformes o eritema pigmentado fijo; únicamente el 10% de los casos corresponden a las púrpuras y vasculitis.¹⁴

En el caso específico de la vasculitis leucocitoclástica causada por medicamentos, hay varios

factores que influyen: formación de anticuerpos para enfrentar el hapteno del medicamento y la lesión vascular que puede causar el medicamento mismo y los anticuerpos, formados para enfrentar las células endoteliales generadas por la quimiotaxis por el daño producido en las paredes vasculares. El **Cuadro 2** enumera los principales medicamentos implicados en esta enfermedad.⁹

Los AINEs son, quizá, el grupo de fármacos prescritos con más frecuencia en todo el mundo. A pesar de las diferencias químicas y estructurales entre ellos, comparten en grado diverso las propiedades analgésica, antiinflamatoria y antipirética, lo que los convierte, junto con los opioides, en uno de los pilares del tratamiento analgésico actual. Todos los AINEs tienen en

Cuadro 2. Medicamentos implicados en la vasculitis leucocitoclástica

Grupo de medicamentos	Ejemplos
Antibióticos	Beta-lactámicos, macrólidos, cefaclor, minociclina, tuberculostáticos
Antihipertensivo	Betabloqueantes, captopril, diltiazem, nifedipino, hidralazina, diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, clortalidona, etc.)
Inmunosupresor	Metotrexato, azatioprina, sirolimus, ciclofosfamida, tacrolimus, interferón, D-penicilamina, sulfazalazina, inhibidor de TNF
AINE	Ketoprofeno, piroxicam, ibuprofeno, diclofenaco, ácido acetilsalicílico, naproxeno, ketorolaco, etc.
Anticonvulsivantes-antiarrítmicos	Amiodarona, carbamazepina, fenitoína
Anticoagulantes	Heparina, warfarina
Antidepresivos	Amitriptilina, diazepam, fluoxetina
Otros	Alopurinol, colchicina, tamoxifeno, isotretinoína, inhibidores de leucotrienos, metformina, opioides

común su mecanismo de acción: la mayor parte actúan inhibiendo de forma estereoespecífica y competitiva la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX).

Los efectos adversos más frecuentes asociados con estos medicamentos son: gastrointestinales (pirosis, dispepsias, gastritis), renales (insuficiencia renal aguda), hepáticos (elevación de las transaminasas), hematológicos (agranulocitosis, anemia aplásica) y de hipersensibilidad (erupciones cutáneas, eritema, angioedema, fotodermatitis).¹⁵

En la vasculitis los síntomas suelen aparecer entre 7 y 10 días después de la exposición al antígeno desencadenante.⁹ La principal manifestación clínica es la púrpura palpable y puede acompañarse de síntomas sistémicos de fiebre, malestar general o artralgias. Las lesiones suelen aparecer en pocas horas, simultánea o secuencialmente y afectan sobre todo los miembros inferiores, pero también pueden verse afectadas las zonas de pendiente, como la espalda en el paciente hospitalizado.^{1,3} Después de varios días pueden encontrarse ampollas, ampollas con sangre y úlceras.⁹

Con frecuencia las lesiones tienden a fusionarse con aspectos confluentes que pueden cubrir amplias áreas de piel. Las lesiones se curan en 2 a 3 semanas y desaparecen lentamente, dejando una hiperpigmentación posinflamatoria.¹ La enfermedad suele ser asintomática en un 30% de los casos; sin embargo, los síntomas predominantes son dolor, edema y prurito.^{7,16}

Una historia clínica cuidadosa y un examen físico completo son fundamentales para iniciar el estudio de un paciente con vasculitis. Una vez establecida la sospecha clínica, es necesario obtener una biopsia para confirmar el diagnóstico. Diferentes autores sugieren que el mejor momento para tomarla es a las 24 horas de la aparición de las lesiones, porque pasadas 48 horas los hallazgos pueden ser inespecíficos.^{1,9}

Las características histopatológicas típicas son: extravasación de glóbulos rojos, necrosis fibrinoide de la pared del vaso, restos granulocíticos y polvo nuclear (leucocitoclasia). También puede haber un infiltrado inflamatorio mixto, particularmente en lesiones más antiguas. La eosinofilia tisular sugiere que la vasculitis puede ser inducida por fármacos.^{1,9}

El pronóstico de la enfermedad dependerá de la agudeza y afectación a otros órganos. Es favorable cuando la vasculitis es causada por medicamentos, por lo que identificar la causa y eliminarla es el pilar del tratamiento, lo que evita la recurrencia de la enfermedad.⁷ Las recaídas pueden ocurrir en menos del 20% de los casos, especialmente cuando la biopsia de piel muestra trombosis vascular, en pacientes con neuropatía periférica o hepatitis.⁹ En las formas sistémicas, el pronóstico depende, en gran medida, de la gravedad de la afectación a los órganos, así como de la extensión del trastorno subyacente.

La importancia de comunicar estos casos radica en la escasa prevalencia de esta enfermedad en la bibliografía médica, la asociación con antiinflamatorios no esteroideos que, además, son fármacos frecuentemente prescritos como analgésicos, por lo que, ante un paciente con lesiones purpúricas, siempre debe interrogarse exhaustivamente el consumo previo de medicamentos pues el origen puede ser una farmacodermia. Y, principalmente, debe considerarse que el diagnóstico diferencial de las vasculitis de pequeños vasos incluirá enfermedades sistémicas, infecciosas, inmunológicas y reaccionales, por lo que debe hacerse un buen interrogatorio dirigido y exámenes de extensión para establecer el diagnóstico correcto.

REFERENCIAS

1. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med* 2021; 16 (4): 831-841. doi: 10.1007/s11739-021-02688-x
2. Mericiler M, Shnawa A, Al-Qaysi D, Fleisher J, Moraco A. Oxacillin-induced leukocytoclastic vasculitis. *IDCases* 2019; 17: e00539. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00539
3. Fiorillo G, Pancetti S, Cortese A, Toso F, et al. Leukocytoclastic vasculitis (cutaneous small-vessel vasculitis) after COVID-19 vaccination. *J Autoimmun* 2022; 127: 102783. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102783
4. Martín Guerra JM, Martín Asenjo M, Prieto de Paula JM. Vasculitis leucocitoclástica y linfoma [Leucocytoclastic vasculitis and lymphoma]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2020; 55 (3): 182-183. doi: 10.1016/j.regg.2019.08.004
5. Brown K, Martin J, Zito S. Severe leukocytoclastic vasculitis secondary to the use of a naproxen and requiring amputation: a case report. *J Med Case Reports* 2010; 4: 204. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-204>
6. Plaza Santos R, Jaquotot Herranz M, Froilán Torres C, Poza Cerdón J, et al. Vasculitis leucocitoclástica asociada a enfermedad de Crohn [Leukocytoclastic vasculitis associated with Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33 (6): 433-5. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.07.004
7. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leukocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scand J Rheumatol* 2001; 30 (6): 315-22. doi: 10.1080/030097401317148499
8. Bouiller K, Audia S, Devilliers H, Collet E, et al. Etiologies and prognostic factors of leukocytoclastic vasculitis with skin involvement: a retrospective study in 112 patients. *Med (United States)* 2016; 95 (28): e4238.
9. Landeta-Sa AP, Jaramillo-Manzur C, Medina-Castillo DE, Zequera-Valdez AK, Rodríguez-Patiño G. Leukocytoclastic vasculitis secondary to methotrexate: Case presentation and literature revision. *Int J Cutaneous Disorders Med* 2019; 2 (1): 180008.
10. Naidu RP. Causality assessment: a brief insight into practices in pharmaceutical industry. *Perspect Clin Res* 2013; 4 (4): 233-6. doi:<http://dx.doi.org/10.4103/2229-3485.120173>
11. Goeser MR, Laniozs V, Wetter DA. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15 (4): 299-306. doi: 10.1007/s40257-014-0076-6
12. Aounallah A, Arouss A, Ghariani N, Saidi W, et al. Vascularites cutanées leucocytoclasiques: à propos de 85 cas. *Pan African Medical J* 2017; 26: 138. doi:10.11604/pamj.2017.26.138.9721
13. Khetan P, Sethuraman G, Khaitan B, Shama, V, et al. An aetiological and clinicopathological study on cutaneous vasculitis. *Indian J Med Res* 2012; 135 (1): 107-113. DOI: <https://dx.doi.org/10.4103%2F0971-5916.93432>
14. Ouni B, Fathallah N, Ben-Sayed N, Slim R, et al. Enalapril-lercanidipine combination induced leukocytoclastic vasculitis: A case report. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87 (1): 210-211. doi: 10.1111/bcp.14346
15. Garrote A, Bonet R. El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. *Rev Offarm* 2003; 22: 56-62.
16. Rawlings CR, Fremlin GA, Nash J, Harding K. A rheumatology perspective on cutaneous vasculitis: assessment and investigation for the nonrheumatologist. *Int Wound J* 2015; 13 (1): 17-21.