

Tratamiento exitoso de lipodermatoesclerosis aguda con doxiciclina: reporte de diez casos

SUCCESSFUL TREATMENT OF ACUTE LIPODERMATOSCLEROSIS WITH DOXYCYCLINE: REPORT OF TEN CASES



Oct - Dic 2020 | Vol. 101 N°4

Artículo original de investigación
 Rev. argent. dermatol. 2020; 101 (4): 99 – 106.
 Publicado en línea 2020, Diciembre / Published online 2020 December
Tratamiento exitoso de lipodermatoesclerosis aguda con doxiciclina: reporte de diez casos

Autores | Contacto

Belatti A ¹, Dávila D ², Pombo V ³, Bertarini F ⁴, Mazzuocolo L ⁵.

1. Jefe de la Sección de Cicatrización de Heridas, Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires
2. Fellow de la Sección de Cicatrización de Heridas, Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires
3. Médica asociada a la Sección de Cicatrización de Heridas, Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires
4. Médica asociada a la Sección de Cicatrización de Heridas, Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires
5. Jefe del Servicio de Dermatología Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos

E-mail autor responsable: anahibelatti@yahoo.com.ar

Recibido: 03/02/2021
Recibido primer Corrector: 24/03/2021
Recibido segundo corrector: 30/04/2021
Aceptado para su Publicación: 01/05/2021

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de conflicto de interés

Financiación económica

Los autores declaran que no hay financiación económica que revelar

RESUMEN

La doxiciclina, una tetraciclina semisintética de segunda generación, ampliamente usada para el tratamiento de patologías dermatológicas por sus propiedades antimicrobianas, ha demostrado en varios estudios experimentales sus acciones como un potente fármaco antiinflamatorio, aprobado por estas características por la FDA como una terapia complementaria en la periodontitis del adulto, así como en el tratamiento de la forma papulopustulosa de la rosácea. Se describen además en la literatura otras indicaciones para procesos inflamatorios, tales como, calcinosis cutis, vasculitis livedoide, patologías ampollares, entre otras. Se presenta una serie de 10 pacientes con lipodermatoesclerosis que presentaron una respuesta eficaz a su patología al recibir tratamiento con doxiciclina durante 3 meses, destacando de esta forma su eficacia terapéutica, accesibilidad y baja asociación a efectos adversos.

PALABRAS CLAVE

Hipodermatitis esclerodermiforme, paniculitis esclerosante, tetraciclinas, doxiciclina, hipertensión venosa

ABSTRACT:

Doxycycline, a second generation semi-synthetic tetracycline, widely used for the treatment of dermatological diseases for its antimicrobial effects, has shown in many clinical studies its actions as a powerful anti-inflammatory drug. Approved by the FDA as a complementary therapy in adult periodontitis, and of the papulopustular form of rosacea. In addition, other indications for inflammatory processes are described in the literature, such as calcinosis cutis, livedoid vasculitis, blistering pathologies, among others. We present a series of 10 patients with lipodermatosclerosis who presented an effective response to their pathology when receiving treatment with doxycycline for 3 months. Its therapeutic efficacy, accessibility and low association with adverse effects are highlighted.

KEY WORDS

Sclerodermiform hypodermatitis, sclerosing panniculitis, tetracyclines, doxycycline, venous hypertension.

INTRODUCCIÓN:

La lipodermatoesclerosis, una forma de paniculitis, también llamada paniculitis esclerosante, hipodermatitis esclerodermiforme, celulitis esclerótica atrófica, paniculitis por estasis venosa, es una condición crónica fibrosante que afecta las extremidades inferiores,^(1,2,3) siendo la responsable de la apariencia en forma de “botella de champagne invertida” de las piernas⁽¹⁾, más frecuente en las mujeres de edad media.⁽⁴⁾ La afección más común es unilateral, observado en el 55% de los casos, y en placa localizada en el 51%.⁽³⁾

El mecanismo fisiopatológico principal es la insuficiencia venosa crónica, no obstante, existen múltiples teorías patogénicas.⁽²⁾

La hipertensión venosa produce un aumento de la permeabilidad vascular con daño a nivel del endotelio, que genera difusión de macromoléculas, principalmente fibrinógeno, reclutamiento de células inflamatorias y liberación de moléculas de adhesión ICAM1 y VCAM-1.⁽²⁾ Esto produce un cuadro inflamatorio crónico con fibrosis, daño endotelial afectando la microvasculatura y formación de manguitos de fibrina, isquemia y necrosis tisular localizadas.^(1,2) Además, existe una hiperactividad de las proteínas de expresión de metaloproteinasas de la matriz que lleva a un aumento en la producción de fibrosis.^(3,5)

Se distinguen dos estadios clínicos: una fase aguda, en la que se observa una placa eritematosa, indurada, con calor y dolor local; que puede confundirse fácilmente con celulitis, morfea o flebitis,^(1,6) y una fase crónica, donde se produce marcada fibrosis y esclerosis de la dermis y del tejido celular subcutáneo, que se manifiesta con induración de la piel y el signo de la botella de champagne invertida e hiperpigmentación.^(1,2,3) Esta fase crónica puede preceder a la ulceración en el 13% de los casos,⁽⁷⁾ y cursar con episodios de reagudización, que pueden confundirse con procesos infecciosos.⁽⁶⁾

La terapéutica de la lipodermatoesclerosis debe aunar terapias combinadas. El tratamiento primario, se basa en el abordaje de la insuficiencia venosa, que incluye desde la terapia compresiva, (que ayuda al retorno venoso a estimular la fibrinólisis),^(7,8) hasta el tratamiento de la hipertensión venosa con técnicas quirúrgicas o ablativas (láser y ecoesclerosis).^(9,10)

Como medidas complementarias se menciona el descenso de peso y el acompañamiento kinésico de rehabilitación vascular del miembro inferior (drenaje linfático, ejercicios, vendaje multicapa) y el segundo pilar fundamental se basa en el tratamiento del dolor de caracteres neuropáticos, lo cual permite la adherencia del paciente a la terapia compresiva.⁽¹¹⁾

Para la reagudización inflamatoria, se han descrito varias opciones que van desde el estanozolol hasta el uso de corticoides. El estanozolol es usado por su actividad fibrinolítica y anti edematoso. La pentoxifilina, disminuye la acción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y actúa además inhibiendo el metabolismo del colágeno.^(8,12) Se describe el uso de esteroides tópicos o sistémicos por sus efectos antiinflamatorios.⁽⁸⁾

El objetivo del presente trabajo es describir el efecto de la doxiciclina como parte del tratamiento combinado en pacientes que presentan lipodermatoesclerosis aguda, evaluando también la tolerancia y posibles efectos adversos.

Las acciones más estudiadas de la doxiciclina son sobre las metaloproteinasas de matriz, cuya expresión se encuentran aumentadas en úlceras crónicas. Uno de sus objetivos más prometedores es su rol antiinflamatorio. Fue aprobado por la FDA en el tratamiento de la forma pápulo pustulosa de la rosácea, donde se utilizan dosis habituales de 40 o 100 mg, con alta calidad de evidencia, hasta un máximo de 12 semanas y se suspende una vez alcanzada la mejoría.⁽¹³⁾

Hasta la fecha, es ampliamente conocido el efecto antimicrobiano de las tetraciclinas, sin embargo, cada vez son más las investigaciones sobre sus propiedades anti inflamatorias cutáneas, siendo un campo en expansión para la terapéutica de enfermedades dermatológicas, como acné, rosácea, enfermedades ampollares y ciertas paniculitis.^(14,15) Esto se debe a su acción sobre la respuesta inflamatoria, al inhibir la quimiotaxis de neutrófilos, la adhesión de las células inflamatorias al endotelio, la permeabilidad de los vasos sanguíneos o de la liberación de ciertas enzimas proteolíticas (metaloproteinasas) al medio, desde las células inflamatorias.⁽¹⁶⁾ Se ha descrito también en estudios in vitro acciones antiangiogénicas por un proceso no dependiente de metaloproteinasas.⁽¹⁷⁾

Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de lipodermatoesclerosis aguda, evaluados desde junio del 2018 hasta junio de 2020 quienes recibieron tratamiento con doxiciclina en la sección de Cicatrización de Heridas de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

El diagnóstico se basó en la presentación clínica. Se tomaron como definición los siguientes signos y síntomas: eritema, edema, dermatitis ocre, hiperpigmentación, placa indurada esclerótica, signo de botella de champagne invertida, y dolor local en extremidades inferiores.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con doxiciclina oral a dosis de 100 mg/día en un entorno ambulatorio durante 3 meses, quienes estaban anticoagulados fueron controlados antes del inicio del tratamiento por hematología para evaluar la respuesta al tratamiento con doxiciclina, se consideró: la disminución del eritema, edema, clasificado en grados según su magnitud (grado 1 leve depresión sin distorsión visible del contorno; grado 2 depresión de hasta 4 mm; grado 3 depresión de hasta 6 mm; grado 4 depresión profunda de hasta 1 cm).

El dolor fue valorado según la escala visual análoga EVA (leve 1-3, moderado 4-7, severo si el dolor lo refiere igual o superior a 8).

Resultados

Se enrolaron 10 pacientes, 9 mujeres y 1 hombre con diagnóstico de lipodermatoesclerosis aguda, con edades entre 54 y 89 años de edad. Se encontró que el período de evolución de la enfermedad venosa fue entre 1 y 13 años. Para 1 de ellos correspondía al primer episodio de lipodermatoesclerosis aguda, mientras que para los 9 restantes se trataba de una reagudización de su enfermedad. En 9 pacientes la localización de la placa esclerótica fue unilateral y en 1 bilateral.

Como factores desencadenantes de la lipodermatoesclerosis, se halló en 10 pacientes enfermedad venosa e incompetencia valvular, 1 presentó antecedentes de trombosis venosa profunda, 4 tenían dilatación venosa, en 2 pacientes el cuadro clínico surgió a partir de un evento traumático y 6

Tratamiento exitoso de lipodermatoesclerosis aguda con doxiciclina: reporte de diez casos - Belatti A y col.

presentaban obesidad. De los 10 pacientes, 3 habían sido sometidos a tratamientos flebológicos previos, como safenectomía, eco esclerosis, radiofrecuencia u otras cirugías de várices.

Mediante ecografías Doppler de miembros inferiores, se encontró que 9 pacientes presentaron afectación del sistema venoso superficial, 4 del sistema comunicante o perforante, y 4 del sistema venoso profundo. Además, en 3 pacientes se halló afección arterial, y en 2 de ellos signos de linfedema.

En cuanto a su presentación clínica, todos los pacientes presentaron eritema, edema, induración e hiperpigmentación, en 4 se observó signo de lipodistrofia (signo de botella de champagne invertida) y en 5 de ellos la presencia de úlceras. Ninguno registró compromiso sistémico.

Los 10 pacientes recibieron tratamiento multimodal, 4 realizaron tratamiento antibiótico previo por otras patologías y todos recibieron doxiciclina durante 3 meses, 7 de ellos cumplieron adecuadamente la terapia compresiva, 5 realizaron de forma continua las sesiones de drenaje linfático, 9 realizaron ejercicios para mejorar la circulación y todos recibieron medicación analgésica acorde a la intensidad del dolor.

La respuesta fue favorable en todos los participantes (Figura 1), consiguiendo la disminución del eritema, edema, y del dolor (Tabla 1), logrando adherencia a la terapia compresiva. Ninguno de los pacientes presentó efectos adversos con el uso de doxiciclina.



Tratamiento exitoso de lipodermatoesclerosis aguda con doxiciclina

Figura 1: Lipodermatoesclerosis Aguda.

A) Edema, eritema y placa indurada de límites poco definidos localizada en cara antero-interna de pierna derecha. B) Disminución del eritema y edema posterior a 3 meses de doxiciclina. C) Placa eritematosa, indurada en cara anterior de pierna derecha, que asienta sobre un terreno varicoso D) Disminución del eritema posterior a 3 meses de doxiciclina. E) Placa eritematosa unilateral localizada en tercio inferior de pierna izquierda. F) Hiperpigmentación residual al realizar 3 meses de doxiciclina. G) Placa eritematosa de límites poco definidos en cara interna de pierna derecha, sobre terreno varicoso. H) Disminución del eritema e hiperpigmentación residual posterior a 3 meses de doxiciclina.

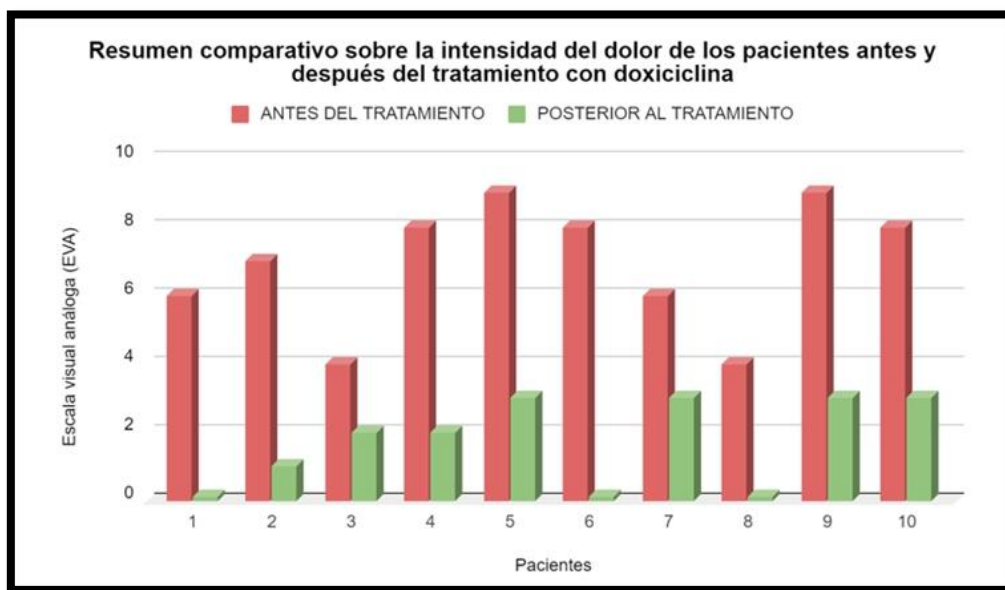


Tabla 1: Todos los pacientes refirieron dolor de intensidad variable durante su cuadro agudo, cuantificado entre 4 y 9 según la escala visual análoga (EVA). Al finalizar el tratamiento con doxiciclina todos consiguieron disminuir el dolor y 3 pacientes permanecieron asintomáticos, suspendiendo la terapia analgésica.

Discusión

En nuestro reporte de diez casos se logró demostrar excelentes resultados del efecto antiinflamatorio de la doxiciclina en el tratamiento de la lipodermatoesclerosis aguda, siendo una opción terapéutica poco difundida, extrapolando el efecto terapéutico descrito en otras patologías dermatológicas. Destacamos la eficacia, la accesibilidad, seguridad del fármaco y la baja asociación a efectos adversos, siendo un fármaco de elección en pacientes mayores con múltiples comorbilidades.

Dentro de la terapéutica usada para el tratamiento de la lipodermatoesclerosis, la elastocompresión continúa siendo el eje fundamental, no obstante, en las reagudizaciones donde la paniculitis se expresa clínicamente con una placa eritematosa indurada y frecuentemente dolorosa, el enfoque del tratamiento debe ser orientado a la fase inflamatoria.⁽⁶⁾

La doxiciclina, una tetraciclina semisintética de segunda generación, difiere de otras tetraciclinas por la posición de un solo grupo hidroxilo; sin embargo, ha demostrado varias propiedades que la

diferencian^(14,15) por ejemplo, es más lipofílica que las tetraciclinas de primera generación permitiendo una mayor distribución en la piel.^(14,18) Por estos motivos se eligió esta droga en nuestra serie de casos.

La doxiciclina ha sido descrita como opción terapéutica para la paniculitis asociada al déficit de alfa-1 anti tripsina, utilizando la dosis de 100–200 mg / día durante 3 meses al actuar inactivando las lipasas.⁽¹⁹⁾

En la bibliografía consultada hay casos reportados de otras formas de paniculitis tratadas con tetraciclinas. Asano y cols. reportaron en el 2006 un caso del síndrome de Rothmann–Makai (lipogranulomatosis subcutánea) tratada con minociclina 200 mg / día.⁽²⁰⁾ En el 2011, Davis MD, describió el caso de un eritema nodoso resuelto en piernas tratado con minociclina 50 mg 2 veces al día.⁽²¹⁾ En ambos casos se observó sus beneficios a la semana de tratamiento.

Una limitante de nuestro trabajo probablemente sea la baja casuística y el carácter retrospectivo del mismo. Pero por la buena respuesta evidenciada en nuestros pacientes, y la bibliografía consultada, lo consideramos un tratamiento adyuvante poco difundido y una opción terapéutica eficaz con buena tolerancia y escasos efectos adversos reportados.

REFERENCIAS:

1. Heymann WR. Lipodermatosclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jun;60(6):1022–3.
2. Gómez Santana LV, Belatti AL, Valdivia Montero DC, Capellato N, Rodriguez Chiappetta MF, Galimberti RL. Lipodermatoesclerosis aguda. Las celulitis que nunca fueron. *Dermatología cosmética, médica y quirúrgica.* 2016;14(1):7–11.
3. Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller, Leffell, Wolff. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* Panamericana, Buenos Aires; 2013.
4. Péret LA, Vidal HM, Gomes GAC, Oliveira GVB, Aguiar LM. Oxandrolone for treatment of lipodermatosclerosis: case report. *J Vasc Bras.* 2019 Oct 30;18:e20190031.
5. Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, Stetter C, Grenz H, Preissner KT, et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *J Invest Dermatol.* 1998 Nov;111(5):822–7.
6. Galsinh H, Singh K, Smith L. Lipodermatosclerosis: the common skin condition often treated as cellulitis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2019 Mar;49(1):41–2.
7. Arendsen LP, Vig S, Thakar R, Sultan AH. Impact of copper compression stockings on venous insufficiency and lipodermatosclerosis: A randomised controlled trial. *Phlebology.* 2019 May;34(4):224–30.
8. Miteva M, Romanelli P, Kirsner RS. Lipodermatosclerosis. *Dermatol Ther.* 2010 Jul;23(4):375–88.
9. Pietravallo A, Pietravallo E, Ansinelli AP, Piccardo P. El tratamiento de la lipodermatoesclerosis y su relación con la prevención de la úlcera venosa. *Flebología.* 2017;2:8–20.
10. Nigro JA CA. Tratamiento con escleroterapia ecodirigida con espuma. Performance terapéutica a los 10 años. *Flebología y Linfología.* 2014;(22):1373–85.

11. Carrasco Carrasco E, Díaz-Sánchez S. Recomendaciones para el manejo de la Enfermedad Venosa Crónica en Atención Primaria. Torrejón de Ardoz Editorial DMédica. 2015;
12. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD001733.
13. Troielli P, Otero FMG, Yuil JMR, Martínez OTV, Montoya JGP, Ibarra M, et al. Actualización y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la rosácea en Latinoamérica. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*. 2016;44(S1):7–26.
14. Henehan M, Montuno M, De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Nov;31(11):1800–8.
15. García-Alvarez L, Oteo JA. [Nonantimicrobial effects of tetracyclines]. *Rev Esp Quimioter*. 2010 Mar;23(1):4–11.
16. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM. Manejo práctico de las enfermedades ampollas autoinmunes más frecuentes [Internet]. Vol. 99, *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008. p. 441–55.
17. Gilbertson-Beadling S, Powers EA, Stamp-Cole M, Scott PS, Wallace TL, Copeland J, et al. The tetracycline analogs minocycline and doxycycline inhibit angiogenesis in vitro by a non-metalloproteinase-dependent mechanism. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995;36(5):418–24.
18. Colaizzi JL, Klink PR. pH-Partition Behavior of Tetracyclines [Internet]. Vol. 58, *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1969. p. 1184–9.
19. Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt E. Alpha1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Jul;19(4):487–90.
20. Asano Y, Idezuki T, Igarashi A. A case of Rothmann-Makai panniculitis successfully treated with tetracycline. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May;31(3):365–7.
21. Davis MDP. Response of recalcitrant erythema nodosum to tetracyclines [Internet]. Vol. 64, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011. p. 1211–2.