

CASOS CLÍNICOS

Placas eritematosas por heparina de bajo peso molecular

Resumen.—La aparición de lesiones cutáneas secundarias al uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) es un hecho poco frecuente.

Presentamos un caso de placas eritematosas e infiltradas localizadas en los lugares de inyección de enoxaparina sódica y nadroparina cálcica subcutáneas en una mujer de 69 años. La clínica, el estudio histológico y la positividad de las pruebas epicutáneas e intradérmicas a la heparina de bajo peso molecular sugieren un diagnóstico de reacción alérgica a dicha sustancia, probablemente mediada por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV. La existencia de reacción cruzada entre las distintas formas de HBPM debe ser descartada mediante pruebas de contacto. Los derivados recombinantes de la hirudina suponen una alternativa terapéutica en estos casos.

Palabras clave: Reacción de hipersensibilidad retardada. Enoxaparina sódica. Nadroparina cálcica. Heparina de bajo peso molecular.

DIANA P. RUIZ GENAO
TATIANA SANZ SÁNCHEZ
JAVIER SÁNCHEZ PÉREZ
JESÚS FERNÁNDEZ HERRERA
AMARO GARCÍA DÍEZ
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de La Princesa.
Madrid.

Correspondencia:

DIANA P. RUIZ GENAO. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid.

Aceptado el 9 de octubre de 2000.

INTRODUCCIÓN

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) comenzó a desarrollarse a finales de los años setenta. Procede de la división enzimática o química de la heparina no fraccionada y está formada por polisacáridos dispuestos linealmente. Ejerce su efecto anticoagulante a través de la activación de la antitrombina. Es cada vez más utilizada en la práctica clínica, siendo sus indicaciones actuales la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda y el tratamiento de la angina inestable y del infarto agudo de miocardio. La HBPM presenta ventajas con respecto a la heparina no fraccionada, como son su respuesta anticoagulante más predecible y la menor incidencia de efectos secundarios sistémicos, como osteoporosis, riesgo de sangrado o trombopenia (1,2).

Las reacciones cutáneas secundarias al uso de HBPM son raras. Se han descrito casos de urticaria (3), necrosis cutánea (4) y placas eritematosas en los lugares de inyección de la heparina (5-12, 13, 16, 17). La aparición de placas eritematosas sin signos de necrosis en los lugares de inyección es una complicación poco frecuente mediada probablemente por un mecanismo de hipersensibilidad retardada (1).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 69 años que ingresó en octubre de 1999 por arritmias supraventriculares recibiendo profilaxis de la enfermedad tromboembólica con enoxaparina sódica (Clexane[®]) subcutánea a dosis de 40 mg/ 24 h (10.000 UI/ ml) durante 6 días, siendo luego suspendida. La paciente refería la aparición de lesiones cutáneas en los lugares de inyección que desaparecieron espontáneamente. Ingresó de nuevo 1 mes más tarde para la extirpación de un meningioma dorsal. Tras la intervención se inicia anticoagulación con HBPM: nadroparina cálcica (Fraxiparina[®]) subcutánea a dosis de 0,4 ml/ 24 h (9.500 UI/ ml) durante 7 días y posteriormente enoxaparina sódica (Clexane[®]) subcutánea a dosis de 40 mg/ 12 h (10.000 UI/ ml) durante 5 días.

Dos días después de finalizar el tratamiento con enoxaparina sódica refiere la aparición en el abdomen de lesiones eritematosas muy pruriginosas coincidiendo con los sitios de inyección de la HBPM. A la exploración física se aprecian múltiples placas eritematosas de 10-15 cm de diámetro de bordes regulares con áreas equimóticas en su interior y ligeramente induradas a la palpación (Fig. 1). Las lesiones desa-

parecieron espontáneamente en 1 semana sin dejar lesión residual. El estudio anatomopatológico mostró una dermatitis espongíotica, edema en dermis papilar e infiltrado inflamatorio linfocitario con eosinófilos en dermis superficial (Fig. 2). No se apreciaron fenómenos trombóticos ni signos de vasculitis.

Cuatro meses después de la resolución de las lesiones se realizaron pruebas epicutáneas e intradérmicas. Se testaron con pruebas epicutáneas los alérgenos de la batería estándar del GEIDC. Se realizaron pruebas epicutáneas e intradérmicas con enoxaparina sódica (Clexane®), nadroparina cálcica (Fraxiparina®) y dalteparina sódica (Fragmín®) a la concentración utilizada en la práctica clínica y con diluciones al 1/10 y 1/100 en su propio excipiente. Todas las pruebas epicutáneas fueron negativas, excepto la enoxaparina tal cual, que resultó positiva (++) a las 96 horas. Las pruebas intradérmicas con enoxaparina en sus tres concentraciones y con dalteparina y nadroparina en sus concentraciones máximas fueron positivas tanto a las 48 como a las 96 horas (Fig. 3). Los resultados se exponen en la tabla I.

Se realizaron 15 controles con pruebas epicutáneas con enoxaparina sódica tal cual y cinco con pruebas intradérmicas con enoxaparina, dalteparina y nadroparina a concentraciones utilizadas en la práctica clínica. La lectura a las 48 y 96 horas fue negativa en todos los casos.

DISCUSIÓN

La aparición de placas eritematosas asociadas a la inyección subcutánea de HBPM, como las observadas en nuestro paciente, es un hecho infrecuente (7-12) y probablemente infradiagnosticado (1, 9, 11). Excepcionalmente pueden aparecer placas eritematosas a distancia (1). La morfología clínica de las lesiones puede estar condicionada por la profundidad de la



FIG. 1.—Placas eritematosas con áreas equimóticas localizadas en los lugares de inyección.

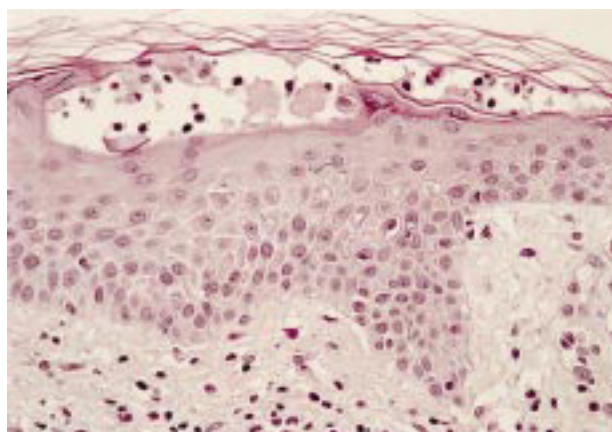


FIG. 2.—Dermatitis espongíotica, edema en dermis papilar e infiltrado linfocitario con eosinófilos en dermis superficial.

inyección (1). El diagnóstico diferencial se establece fundamentalmente con fases precoces de necrosis cutánea en función de la evolución clínica y los estudios histológicos (6). Algunos autores han apoyado la teoría de que estas lesiones representan formas poco evolucionadas de necrosis cutánea (14), pero un mayor conocimiento de los mecanismos de producción de estos procesos nos permite reconocerlos como entidades distintas (1).

Ante la aparición de placas eritematosas en los lugares de inyección de HBPM es importante la realización de pruebas de contacto que nos permiten demostrar un fenómeno de hipersensibilidad retardada a la heparina utilizada y descartar reacción cruzada entre las dis-



FIG. 3.—Pruebas intradérmicas positivas con enoxaparina sódica.

TABLA I: RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTACTO

	<i>P. epicutáneas</i>		<i>P. intradérmicas</i>	
	48 horas	96 horas	48 horas	96 horas
Enoxaparina (Clexane®)				
— 100 UI/ml	—	—	+	+
— 1.000 UI/ml	—	—	+	+
— 10.000 UI/ml*	—	++	+	+
Nadropina (Fraxiparina®)				
— 95 UI/ml	—	—	—	—
— 950 UI/ml	—	—	—	—
— 9.500 UI/ml*	—	—	+	+
Dalteparina (Fragmín®)				
— 125 UI/ml	—	—	—	—
— 1.250 UI/ml	—	—	—	—
— 12.500 UI/ml*	—	—	+	+

* Concentraciones utilizadas en la práctica clínica.

tintas HBPM. No existen pautas establecidas a la hora de realizar este estudio, aunque se han propuesto estrategias diagnósticas (1). Las pruebas epicutáneas son poco sensibles en estos casos, aunque recientemente la heparina al 0,8% en vaselina se ha utilizado con resultados positivos (12). Las pruebas intradérmicas son más sensibles, recomendándose su realización con HBPM en varias diluciones (1). En nuestro paciente las pruebas intradérmicas resultaron positivas con las tres HBPM y sólo se obtuvo prueba epicutánea positiva con enoxaparina. Para algunos autores la prueba subcutánea, a pesar de ser la más fiable, sólo debe realizarse en caso de negatividad de las anteriores debido a la posibilidad de importantes efectos secundarios (1, 8). Otros, sin embargo, sugieren que la fiabilidad del test subcutáneo lo convierte en el siguiente paso diagnóstico tras las pruebas epicutáneas (11, 15, 17).

La placas eritematosas por HBPM subcutánea en nuestro paciente están probablemente mediadas al menos por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV, hecho apoyado fundamentalmente por los resultados positivos a las 48 y 96 horas de las pruebas de contacto y por la negatividad de las pruebas realizadas en los controles. Se ha demostrado un aumento de queratinocitos expresando HLA-DR en estudios inmunohistoquímicos y un número elevado de linfocitos T CD4 (1, 15). Debido a la naturaleza química de la heparina se ha sugerido que una reacción de hipersensibilidad tipo IV sólo puede explicarse si la heparina se une previamente a estructuras proteicas dérmicas o subcutáneas (1, 15). Todavía no se ha determinado la porción antigénica de la heparina (13, 17). En general, las lesiones secundarias a HBPM aparecen en los lugares de inyección tras semanas o incluso meses de tratamiento (1). En nuestra paciente las lesiones aparecen 7 días después de comenzar el tratamiento con eno-

xaparina sódica. Tanto la duración del tratamiento como el tiempo de latencia podrían considerarse cortos en relación con un mecanismo de hipersensibilidad retardada si no tenemos en cuenta la posibilidad de una sensibilización previa de la paciente a dicha sustancia. La paciente sufrió una fractura de húmero 13 años antes que fue tratada mediante osteosíntesis, motivo por el cual recibió con gran probabilidad tratamiento con heparina.

En cuanto a las alternativas terapéuticas en estos pacientes, los derivados recombinantes de la hirudina son los únicos compuestos con los que se ha demostrado ausencia de reacción cruzada (1, 13, 16, 17). En diversos estudios se ha demostrado reacción cruzada entre los distintos tipos de HBPM (5, 7, 8, 10-12), así como con heparina no fraccionada (5-8, 10, 11, 17) y danaparoides (8, 17). Algunos autores proponen la utilización de premedicación con corticoides y antihistamínicos en caso de necesidad de utilización de heparina en estos pacientes (8).

Abstract.—Cutaneous lesions due to low molecular weight heparins (LMWH) are infrequent.

We present a case of infiltrated erythematous plaques located at injection sites of subcutaneous sodium enoxaparine and calcium nadroparine. Clinical findings, histological studies and positive epicutaneous and intradermal tests to low molecular weight heparin suggest an allergic reaction to this substance, probably mediated by a type IV hypersensitivity reaction. Cutaneous tests should be performed in order to exclude cross reactions between different types of LMWH. Recombinant hirudin may be an alternative therapeutic agent in these cases.

Ruiz Genao DP, Sanz Sánchez T, Sánchez Pérez J, Fernández Herrera J, García Díez A. Erythematous plaques due to low molecular weight heparin. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:93-96.

Key words: Delayed hypersensitivity reaction. Sodium enoxaparine. Calcium nadroparine. Low molecular weight heparin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins. *Drug Saf* 1999;20:515-25.
2. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *N Eng J Med* 1997; 337:688-97.
3. Odeh M, Oliven A. Urticaria and angioedema induced by low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1992;340:972-3.
4. Campo A, González J, Soler J, y cols. Necrosis cutánea por heparina: una forma posiblemente fatal de hipersensibilidad a la heparina. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:613-9.
5. Phillips JK, Majumdar G, Hunt BJ, Savidge GF. Heparin-induced skin reaction due to two different preparations

- of low molecular weight heparin (LMWH). *Br J Haematol* 1993;84:349-50.
6. Bircher AJ, Itin PH, Tsakiris DA, Surber C. Delayed hypersensitivity to one low-molecular-weight heparin with tolerance of other low-molecular-weight heparins. *Br J Dermatol* 1991;132:461-3.
 7. Moreau A, Domp Martin A, Esnault P, Michel M, Leroy D. Delayed hypersensitivity at injection sites of a low-molecular-weight heparin. *Contact Dermatitis* 1996;34:31-4.
 8. Koch P, Hindi S, Landwehr D. Delayed allergic skin reactions due to subcutaneous heparin calcium, enoxaparin-sodium, pentosan polysulfate and acute skin lesions from systemic sodium-heparin. *Contact Dermatitis* 1996;34:156-8.
 9. Cabañas R, Caballero MT, López-Serrano MC, y cols. Delayed hypersensitivity to enoxaparin. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:383-4.
 10. Valdés F, Vidal C, Fernández-Redondo V, Peteiro C, Toribio J. Eczema-like plaques to enoxaparin. *Allergy* 1998;53:625-6.
 11. Méndez J, Sanchís ME, De la Fuente R, y cols. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy* 1998;53:999-1003.
 12. Enrique E, Alijotas J, Cisteró A, y cols. Patch-test positivity in cutaneous reactions to enoxaparin. *Contact Dermatitis* 2000;42:43.
 13. Koch P, Reinhold S, Busch C. Delayed allergic skin reactions to subcutaneous heparins. Tolerance of 2 recombinant hirudins. *Contact Dermatitis* 2000;42:278-9.
 14. Tuneu A, Moreno A, Moragas JM. Cutaneous reactions secondary to heparin injections. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:1072-7.
 15. Klein GF, Kofler H, Wolf H, Fritsch P. Eczema-like, erythematous, infiltrated plaques: a common side effect of subcutaneous heparin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:703-7.
 16. Schiffner R, Glabl A, Landthaler M, Stolz W. Tolerance of desirudin in a patient with generalized eczema after intravenous challenge with heparin and a delayed-type skin reaction to high and low molecular weight heparin and heparinoids. *Contact Dermatitis* 2000;42:49.
 17. Koch P, Münbinger T, Rupp-John C, Uhl K. Delayed-type hypersensitivity skin reactions caused by subcutaneous unfractionated and low-molecular-weight heparins: tolerance of a new recombinant hirudin. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:612-9.