



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CASO CLÍNICO

Dermatosis ampollosa hemorrágica a distancia; dos nuevos casos por enoxaparina y revisión de la literatura

C.A. Villanueva^{a,*}, L. Nájera^b, P. Espinosa^a y J. Borbujo^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Dermatosis ampollosa hemorrágica;
Enoxaparina;
Heparinas

KEYWORDS

Bullous hemorrhagic dermatosis;
Enoxaparin;
Heparin

Resumen La enoxaparina pertenece al grupo de heparinas de bajo peso molecular. Se utiliza en el manejo terapéutico y profiláctico del tromboembolismo venoso pulmonar y otros cuadros trombóticos. Las reacciones adversas cutáneas más frecuentes son equimosis, necrosis cutánea, urticaria, angioedema y eccema. En el año 2006 se describieron los primeros casos de dermatosis ampollosa hemorrágica a distancia por heparina.

Presentamos dos varones de 68 y 78 años, con carcinomas de pulmón en estadios avanzados y en progresión, que consultaban por lesiones ampollosas hemorrágicas, sin otra sintomatología acompañante. Ambos referían la aparición de las lesiones tras comenzar con la administración de heparina a dosis terapéuticas.

En la literatura revisada solo hemos encontrado descritos 7 casos de dermatosis ampollosa hemorrágica por heparina. Aportamos dos nuevos casos por enoxaparina, en los que se mantuvo el tratamiento y se resolvió el cuadro en dos a tres semanas.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Bullous Hemorrhagic Dermatitis at Distant Sites: A Report of 2 New Cases Due to Enoxaparin Injection and a Review of the Literature

Abstract Enoxaparin is a low-molecular-weight heparin used in the prevention and treatment of pulmonary thromboembolism and other thrombotic disorders. The most common adverse reactions to enoxaparin are ecchymosis, skin necrosis, urticaria, angioedema, and eczema. The first 2 cases of bullous hemorrhagic dermatitis in areas distant from heparin injection sites were described in 2006.

We present the cases of 2 men, aged 68 and 78 years, with progressive, advanced-stage lung cancer, who consulted with bullous hemorrhagic lesions without associated symptoms. Both patients reported that the lesions had appeared after initiation of heparin therapy at therapeutic doses.

In our review of the literature, we found just 7 cases of heparin-induced bullous hemorrhagic dermatitis. We report a further 2 cases, caused by enoxaparin, in which treatment was continued and in which the lesions resolved in 2 to 3 weeks.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: cvillanueva.hflr@salud.madrid.org, candidavilleneuve@hotmail.com (C.A. Villanueva).

Introducción

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular que se utiliza en el manejo terapéutico y profiláctico del tromboembolismo venoso pulmonar y de otros cuadros trombóticos, como el infarto de miocardio. La administración se realiza por vía subcutánea una o dos veces al día, según la indicación. La complicación más frecuentemente asociada a estos fármacos anticoagulantes es la hemorragia. Las reacciones adversas cutáneas oscilan desde reacciones locales a generalizadas, e inmediatas o tardías, siendo las más comunes las equimosis, la necrosis cutánea¹, la urticaria, el angioedema y el eccema^{2,3}.

En la literatura se han descrito 7 casos de dermatosis ampollosa hemorrágica a distancia en pacientes que recibieron tratamiento con diferentes heparinas de bajo peso molecular (dalteparina⁴, enoxaparina^{5,6}, tinzaparina^{4,6}) y heparinas no fraccionadas (heparina cálcica⁴). Presentamos dos nuevos casos provocados por la administración de enoxaparina.

Caso 1

Varón de 68 años cuyos antecedentes personales consistían en hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y carcinoma indiferenciado de probable origen pulmonar diagnosticado en el 2009, en estadio IV y en progresión. Por este tumor estaba en tratamiento quimioterápico con cisplatino-etopósido (CDDP-VP16), del que había recibido tres ciclos con intención paliativa. Además realizaba tratamiento con prednisona, metformina, enalapril y simvastatina. En su último ingreso, debido a un síndrome de la vena cava superior, había iniciado tratamiento con enoxaparina a dosis 60 mg cada 12 horas por vía subcutánea. A los 15 días acudió a Urgencias por presentar desde hacía una semana unas lesiones vesículo-ampollosas hemorrágicas, asintomáticas, en el dorso de la mano, el arco mandibular y la región malar derechas, que se habían tratado previamente con nitrato de plata. No refería sangrados en otras localizaciones.

En la exploración presentaba una ampolla de contenido hemático de 7 mm, tensa, no inflamatoria en el dorso de la mano derecha y unas 15 lesiones vesículo-ampollosas de las mismas características, con tamaños de entre 2 y 8 mm, localizadas en el cuello y la región malar derechas, agrupadas (fig. 1).

En la analítica el recuento de plaquetas y la coagulación (tiempo de protrombina [TP], actividad de protrombina, ratio internacional normalizada [INR], tiempo de tromboplastina y fibrinógeno) fueron normales. Se realizó una biopsia de la lesión del dorso de la mano, en la que presentaba una escara fibrinonecrotica y purulenta, con fibrosis y tejido de granulación en el área de la base de la úlcera, con restos epiteliales reparativo-residuales.

Caso 2

Varón de 78 años con antecedentes personales de carcinoma no microcítico de pulmón estadio IV (metástasis pulmonares y hepáticas) de reciente diagnóstico,



Figura 1 Múltiples vesículo-ampollas de contenido hemorrágico, no inflamatorias en la región malar derecha.

cardiopatía isquémica y prótesis valvular mitral biológica desde el año 2006. Realizaba tratamiento con prednisona, codeína, ticlopidina, omeprazol, atorvastatina, nitroglicerina y enoxaparina a dosis de 80 mg cada 12 horas, por vía subcutánea. Nos solicitaron valoración de lesiones cutáneas hemorrágicas, asintomáticas, de 10 días de evolución localizadas en ambas rodillas, el antebrazo derecho y la región facial. El paciente refería que desde hacía 10 días había comenzado tratamiento con enoxaparina. No presentaba otra sintomatología acompañante.

En la exploración presentaba vesículas y ampollas hemorrágicas, secas y tensas, de hasta 5 mm distribuidas en grupos en la rodilla y en el antebrazo derecho, y una aislada en la región facial.

Se realizó un hemograma, una bioquímica, una coagulación y una biopsia de una lesión del antebrazo derecho. En la histología se observaba una ampolla intraepidérmica con sangre, fibrina y algunos neutrófilos en su interior. La dermis subyacente mostraba extravasación hemática y un infiltrado inflamatorio mixto con neutrófilos, sin signos de vasculitis (fig. 2). El hemograma con recuento de plaquetas y el estudio de coagulación (TP, INR, actividad de protrombina, tiempo de tromboplastina, fibrinógeno, antitrombina III, proteína C y proteína S) estaban dentro de los parámetros normales.

En ambos casos se mantuvo la administración de enoxaparina a las dosis recomendadas, sin añadirse tratamiento tópico ni sistémico. Las lesiones se resolvieron en sin secuelas en dos a tres semanas.

Discusión

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular obtenida de la despolimerización de la heparina estándar, que se utiliza en el manejo tanto terapéutico como profiláctico de fenómenos trombóticos. Actúa inhibiendo el factor Xa mediante fijación a la antitrombina III. La hemorragia

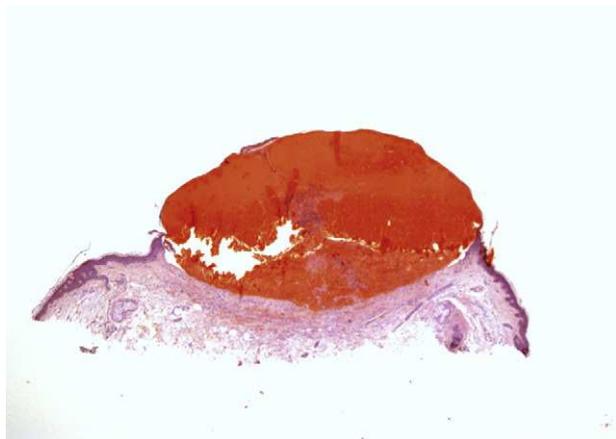


Figura 2 Ampolla intraepidérmica con sangre, fibrina y algunos neutrófilos en su interior. Sin signos de vasculitis (hematoxilina-esosina, x10).

constituye la complicación más frecuente asociada a este fármaco.

En el año 2006 Perrinaud et al.⁴ describieron por primera vez tres casos de lesiones ampollosas hemorrágicas ocurridas a distancia de la zona de la aplicación y relacionadas con la administración de dos tipos de moléculas de heparina: heparinas de bajo peso molecular (dalteparina, tinzaparina) y una heparina perteneciente al grupo de las no fraccionadas (heparina cálcica). Las describían como erupciones de ampollas de contenido hemorrágico, tensas, no inflamatorias, las cuales se distribuían agrupadas a distancia de la zona de administración subcutánea de la heparina¹. Posteriormente, en el año 2009, Beltraminelli et al.⁵, Thuillier et al.⁶ y Gonzales et al.⁷ publicaron 4 casos similares a los previos que se asociaban a la administración de enoxaparina sódica y tinzaparina (tabla 1).

La etiopatogenia de estas lesiones es desconocida. En nuestros casos el estudio rutinario de la coagulación

no presentó alteraciones. Entre los casos aportados por Perrinaud et al. dos de los pacientes recibían también aspirina y el tercero dipiridamol (antiagregantes plaquetarios), simultáneamente a las heparinas. Nuestro segundo paciente realizaba tratamiento con ticlopidina.

El estudio histopatológico, como ocurrió en los casos presentados, es inespecífico y muestra vesículas y ampollas intraepidérmicas o subcórneas, de contenido hemático, sin vasculitis ni trombosis en los capilares. Solamente uno de los pacientes, descrito por Thuillier et al., presentaba asociado a las ampollas espongiosis subepidérmica y la presencia de eosinófilos.

La actitud ante la aparición de las lesiones y la suspensión de la heparina es diferente según los autores. Perrinaud et al., en el primer caso, refieren que la sustituyeron por anticoagulantes orales, pero el paciente falleció a los 7 días por una hemorragia cerebral, de forma que no pudo comprobarse la evolución. En el segundo interrumpieron la administración de tinzaparina, resolviéndose las lesiones a los 10 días, y en el tercero las lesiones se resolvieron sin cambios terapéuticos. Beltraminelli et al., solo describen la evolución en uno de los pacientes, en el que se sustituyó la heparina por un anticoagulante oral y las lesiones se resolvieron en dos semanas. En los pacientes de Gonzales et al. y Thuillier et al. los autores decidieron suspender la administración de heparina y las lesiones desaparecieron en pocas semanas. Por último, en nuestra serie se continuó con la administración y en dos a tres semanas las lesiones se resolvieron sin tratamiento. Al igual que ocurrió en los casos presentados, en al menos tres pacientes de los referidos en la literatura las lesiones se resolvieron a pesar de continuar con el tratamiento.

Enoxaparina pertenece al grupo de heparinas de bajo peso molecular junto con la bempaparina, la dalteparina, la nadroparina y la tinzaparina. En la literatura revisada enoxaparina es la heparina más frecuentemente asociada a la aparición de lesiones ampollosas hemáticas, siendo la heparina presente en 6 de los 9 casos, incluidos los

Tabla 1 Dermatitis ampollosa hemorrágica a distancia por heparina

	Edad	Sexo	Heparina	Inicio ^a (días)	Histología	Suspensión
<i>Perrinaud et al.</i> ⁴						
Caso 1	75	V	Dalteparin	5	Intraepidérmica	Sí
Caso 2	82	M	Tinzaparina	6	Intraepidérmica	Sí
Caso 3	64	V	Heparina sódica	21	Intraepidérmica	No
<i>Beltraminelli et al.</i> ⁵						
Caso 1	72	M	Enoxaparina	2	Intraepidérmicas y subcórneas	Sí
Caso 2	67	V	Enoxaparina	3		-
<i>Gonzales et al.</i> ⁷						
Caso 1	88	V	Enoxaparina	14	Subcórnea	Sí
<i>Thuillier et al.</i> ⁶						
Caso 1	51	V	Enoxaparina/tinzaparina	2	Subcórnea	Sí
<i>Casos actuales</i>						
Caso 1	68	V	Enoxaparina	8	Escara fibronectrótica	No
Caso 2	78	V	Enoxaparina	10	Intraepidérmica	No

H: heparina; M: mujer; V: varón.

^a Inicio: relación temporal entre el comienzo de la administración del fármaco y la aparición de las lesiones.

nuestros. En esta circunstancia podría influir la frecuencia de su uso por la fácil administración, la no necesidad de controles analíticos para su seguimiento y su perfil de seguridad.

En conclusión, la dermatosis ampollosa hemorrágica a distancia por heparina es una reacción adversa cutánea infrecuente, aunque el hecho de que sea habitualmente autolimitada, incluso sin retirar la medicación, podría hacer pensar que se trate de un fenómeno infradiagnosticado (o infra-comunicado en la literatura). Solamente existen 7 casos descritos previamente. Conviene resaltar la buena evolución del cuadro tanto en nuestros casos como en los descritos en la literatura aun sin modificar su administración, sin complicaciones asociadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Campo A, González C, Soler J, Gómez L, Piulachs J, Palou J, et al. Necrosis cutánea por heparina: una forma posiblemente fatal de hipersensibilidad a la heparina. *Actas Dermosifiliogr.* 1998;89:613-9.
2. Ruiz-Genao D, Sanz-Sánchez T, Sánchez-Pérez J, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Placas eritematosas por heparina de bajo peso molecular. *Actas Dermosifiliogr.* 2001;92:93-6.
3. Santiago Sánchez-Mateos DI, Eguren C, Argila D, Sánchez-Pérez J. Fondaparinux and lepirudin as therapeutic alternatives in a disseminated eczematous skin reaction to low-molecular-weight heparin. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;101:556-8.
4. Perrinaud A, Jacobi D, Machet MC, Grodet C, Gruel Y, Machet Bullous L. hemorrhagic dermatosis occurring at sites distant from subcutaneous injections of heparin: Three cases. *J Am Acad Dermatol.* 2006; Suppl 2:55-7.
5. Beltraminelli H, Itin P, Cerroni L. Intraepidermal bullous haemorrhage during anticoagulation with low-molecular-weight heparin; two cases. *Br J Dermatol.* 2009;161:191-3.
6. Thuillier D, Chaby G, Dadban A, Dascotte E, Miquel-Christophe D, Andrejak M, et al. Dermatose bulleuse hémorragique associée a une réaction dhypersensibilité retardée sous héparine de bas poids with cell-mediated hypersensitivity. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136:706-70.
7. Gonzales UP, Scott GA, Briones AJ, Pentland AP. Remote hemorrhagic bullae occurring in a patient treated with subcutaneous heparin. *Arch Dermatol.* 2009;145:604-5.