

CASOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Placas eritematosas en áreas de inyección de heparina

Juan Francisco Paricio y Francesc Felipo*

Unidad de Dermatología y *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Insalud de Soria.



Figura 1. Placas eritematosas en cara externa de brazo.



Figura 2. Detalle de una lesión en abdomen.

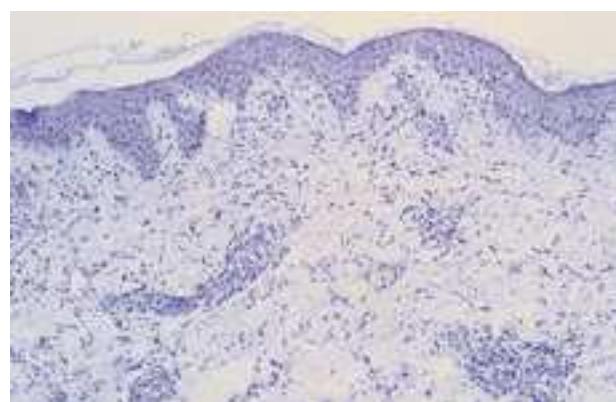


Figura 3. Imagen histológica.

Mujer de 36 años de edad, con embarazo gemelar de 16 semanas, que presenta lesiones cutáneas eritematosas y pruriginosas de 3 días de evolución en los muslos, el abdomen y los brazos. Las lesiones coinciden con las zonas de inyección de heparina cálcica subcutánea, tratamiento que había comenzado 11 días antes del inicio de las lesiones. Un mes antes la paciente había sido diagnosticada de trombosis venosa profunda femoral izquierda, y se inició tratamiento que incluía heparina sódica intravenosa, que fue sustituida 17 días después por heparina cálcica subcutánea, a la dosis inicial de 7.500 U/12 h, con progresivo aumento posterior de dicha dosis.

Correspondencia: Dr. Juan Francisco Paricio Rubio.
Unidad de Dermatología. Hospital del Insalud de Soria.
Paseo Sta. Bárbara, s/n. 42004 Soria.

Exploración física

La paciente presenta varias placas eritematosas, discretamente sobrelevadas, de bordes irregulares bien definidos y de tamaño variable entre 4 y 15 cm de diámetro, localizadas en los muslos, el abdomen inferior y los brazos, alrededor de los puntos de inyección de la heparina (figs. 1 y 2).

Histopatología

En la epidermis se observa espongiosis, con inicio de formación de microvesículas, exocitosis y áreas con degeneración vacuolar de la capa basal. En la dermis superficial y media existe un intenso edema y un infiltrado inflamatorio, de predominio perivascular, constituido en su mayoría por linfocitos y eosinófilos, con algunos histiocitos y mastocitos (fig. 3).

DIAGNÓSTICO

Reacción cutánea por hipersensibilidad retardada a la heparina.

Evolución

Se suspendió el tratamiento con heparina, y se sustituyó por cumarínicos, con lo que las lesiones desaparecieron en una semana.

COMENTARIO

La reacción por hipersensibilidad retardada en los lugares de inyección de la heparina fue descrita por primera vez por Plancherel en 1952¹. Es una reacción poco frecuente, de la que se habían publicado 60 casos hasta mayo de 1995. Existe un claro predominio femenino (10:1), que habitualmente ocurre en mujeres obesas, de edad media o avanzada. El predominio en el período posmenopáusico, el embarazo y el puerperio, sugiere una influencia hormonal².

La reacción puede estar provocada por la heparina en sí, o por los conservantes utilizados como el clorocresol. En el caso de hipersensibilidad a la heparina de bajo peso molecular, aproximadamente la mitad de los pacientes tiene el antecedente de hipersensibilidad a heparinas no fraccionadas². Aunque inicialmente se pensó que estas reacciones podían ser una forma leve de necrosis por heparina³, hoy día se considera que su etiopatogenia se debe a un mecanismo de hipersensibilidad retardada.

La clínica dependerá del nivel anatómico en que se inyecte la heparina. En inyecciones subcutáneas aparecerán placas eritematosas e infiltradas, mientras que en inyecciones más superficiales las lesiones tendrán un carácter eccematoso⁴. Las lesiones suelen aparecer entre 3 y 21 días después del inicio del tratamiento, con frecuencia hacia los 10 días. El estudio histológico no suele ser necesario para el diagnóstico; si se realiza, suele observarse un edema dérmico importante, un infiltrado perivascular linfocitario con eosinófilos y, en ocasiones, espongiosis y exocitosis de linfocitos en la epidermis.

Deberían realizarse extensos estudios de hipersensibilidad retardada para hallar alternativas seguras en estos pacientes⁵. Las pruebas de provocación subcutánea son el método diagnóstico más fiable, mientras que las pruebas intradérmicas y, sobre todo, las pruebas epicutáneas, dan falsos negativos con cierta frecuencia⁴. Los pacientes suelen reaccionar tanto a las heparinas no fraccionadas como a las heparinas de bajo peso molecular, y también al heparinoide danaparoide. La lepirudina intravenosa y el pentosán polisulfato parecen ser las mejores alternativas en estos casos⁵.

Diagnóstico diferencial

La clínica característica, localizada en las zonas de inyección de la heparina, tras un período de unos 10 días del inicio del tratamiento, hace muy sencillo el diagnóstico. No obstante, podría plantearse el diagnóstico diferencial con otros cuadros:

Urticaria por heparina. Se describió poco después de la introducción clínica de la heparina, pero en las últimas décadas, con mejores procedimientos de purificación, son excepcionales². Se caracteriza por la aparición de habones diseminados, acompañados de otros posibles síntomas como asma, angioedema, etc. Se produce por un mecanismo de hipersensibilidad inmediata, por lo que el intervalo hasta el inicio de los síntomas sería mucho más corto.

Necrosis por heparina. Las lesiones comienzan como placas eritematosas, infiltradas, bien delimitadas en las zonas de inyección, generalmente con prurito. En esa fase son indistinguibles de las reacciones por hipersensibilidad retardada. Sin embargo, las lesiones rápidamente se hacen hemorrágicas y necróticas. El inicio de las lesiones suele ser entre los 5 y los 9 días. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos (trombocitopenia, vasculitis por hipersensibilidad tipo III, traumatismo local, pobre vascularización del tejido adiposo), sin que éstos se conozcan con seguridad.

Erisipela. Es una infección de la dermis y el tejido celular subcutáneo, habitualmente causada por *Streptococcus pyogenes*. Se manifiesta en forma de placa eritematosa, edematosas, dolorosa, de bordes nítidos, habitualmente única, localizada con frecuencia en la cara o en las piernas. Su inicio es brusco, acompañado de fiebre y malestar general. Tanto la presencia de cierta similitud en la clínica como el antecedente de las inyecciones de heparina como posible puerta de entrada podrían sugerir el diagnóstico de erisipela, pero la ausencia de fiebre y malestar, la multiplicidad de las lesiones (en los diferentes puntos de inyección de la heparina), el largo intervalo tras la inyección de heparina hasta el inicio de los síntomas, la falta de crecimiento de las placas, etc., permiten descartar fácilmente una erisipela.

Celulitis eosinofílica (Síndrome de Wells). Es una enfermedad muy poco frecuente. Las lesiones consisten en eritema, edema doloroso circunscrito e infiltración. La llamada fase precoz o celulitis eosinofílica está autolimitada a unos pocos días, mientras la fase tardía o dermatitis granulomatosa con eosinofilia, tiene varias semanas de duración y las lesiones son más polimorfas. Suele acompañarse de fiebre, malestar, artralgias y eosinofilia sanguínea. Las lesiones recidivan con frecuencia durante meses o años. La histología puede mostrar las clásicas figuras «en llamarada».

Síndrome de Sweet. Es una enfermedad rara, con un claro predominio en mujeres, que puede ser un marcador de procesos malignos, habitualmente linfoproliferativos. Con frecuencia viene precedido de un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas. Se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritematosas, edematosas, sensibles o dolorosas al roce, que predominan en cara y

extremidades en mujeres de edad media. En piernas suele haber lesiones tipo eritema nodoso. Con frecuencia hay fiebre, malestar general, artralgias, leucocitosis y neutrofilia sanguíneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plancherel P. Klinische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen mit einem neuen Heparindepotpräparat. *Z Klin Med* 1952;150:213-59.
2. Wütschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 1999;20: 515-25.
3. Tuneu A, Moreno A, de Moragas JM. Cutaneous reactions secondary to heparin injections. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:1072-7.
4. Klein GF, Kofler H, Wolf H, Fritsch PO. Eczema-like, erythematous, infiltrated plaques: a common side effect of subcutaneous heparin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:703-7.
5. Koch P, Münbinger T, Rupp-John C, Uhl K. Delayed-type hypersensitivity skin reaction caused by subcutaneous unfractionated and low-molecular-weight heparins: tolerance of a new recombinant hirudin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:612-9.