

4. LoVecchio F, Blackwell S, Stevens D. Outcome of chlorine exposure: a 5-year poison center experience in 598 patients. *Eur J Emerg Med.* 2005;12:109-10.
5. Hammond BG, Barbee SJ, Inoue T, Ishida N, Leviskas GJ, Stevens MW, et al. A review of toxicology studies on cyanurate and its chlorinated derivatives. *Environ Health Perspect.* 1986;69:287-92.
6. Differential diagnosis for annular lesions rash [consultado 22/10/2009]. Disponible en: [http://en.diagnosispro.com/differential\\_diagnosis-for/annular-lesions-rash/34066-154.html](http://en.diagnosispro.com/differential_diagnosis-for/annular-lesions-rash/34066-154.html).
7. Brodsky B, Wormser U. Protection from toxicants. *Curr Probl Dermatol.* 2007;34:76-86.

F.J. Castellote-Varona

*Unidad de Valoración y Cuidados Geriátricos, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*  
 Correo electrónico: franciscoj.castellote@carm.es

doi:10.1016/j.ad.2009.12.025

## Fondaparinux y lepirudina como alternativas terapéuticas ante una reacción cutánea eczematosa diseminada a heparina de bajo peso molecular

### Fondaparinux and Lepirudin as Therapeutic Alternatives in a Disseminated Eczematous Skin Reaction to Low-Molecular-Weight Heparin

*Sr. Director:*

Las heparinas de bajo peso molecular se obtienen de la despolimerización de la heparina convencional, forman parte del arsenal terapéutico anticoagulante y se utilizan ampliamente con finalidad terapéutica o profiláctica de procesos tromboembólicos. Se administran inicialmente en la instauración de la anticoagulación oral a largo plazo, y son la alternativa de elección cuando es necesario sustituir dicha terapia oral para realizar procedimientos invasivos diagnósticos o terapéuticos. En las zonas de inyección pueden observarse reacciones como las frecuentes equimosis y más raramente placas eczematosas.

Presentamos un caso de reacción cutánea de tipo eczematoso inducida por Clexane<sup>®</sup> (enoxaparina), en el que hemos demostrado hipersensibilidad retardada mediante pruebas intradérmicas, así como reactividad cruzada a

heparina no fraccionada y otras heparinas de bajo peso molecular disponibles en nuestro centro, confirmada con pruebas de provocación subcutánea.

Se trata de una mujer de 80 años con fibrilación auricular paroxística y doble lesión valvular aórtica que recibía anticoagulación oral con Sintrom<sup>®</sup> (bishidroxicumarina). Ingresó para la realización de un cateterismo cardiaco, necesario en el preoperatorio de su valvulopatía, y se sustituyó dicha anticoagulación oral por Clexane<sup>®</sup> (enoxaparina) subcutáneo a dosis de 40 mg/24 h. A los 4 días de iniciar su administración aparecieron pápulas eritematosas pruriginosas con tendencia a confluir, formando placas en las regiones periumbilicales, coincidiendo con las zonas de punción (fig. 1), que coexistían con lesiones a distancia de aspecto dishidrosiforme en las palmas de las manos (fig. 2). Tras 48 h de terapia sustitutiva con heparina sódica intravenosa las lesiones se diseminaron. La biopsia cutánea mostraba espongiosis con ligera eosinofilia. Recordaba haber tenido una reacción local similar en un ingreso previo, motivado por el comienzo de la fibrilación auricular, en que había recibido Clexane<sup>®</sup> subcutáneo como paso previo a la anticoagulación oral, que se resolvió una vez instaurada dicha terapia oral.

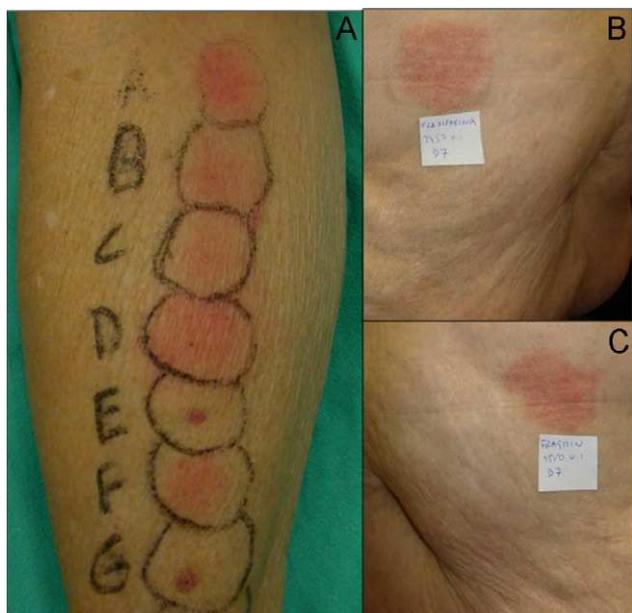
Ante la sospecha de una reacción de hipersensibilidad retardada a enoxaparina se suspendió la administración de



**Figura 1** Lesiones de aspecto eczematoso periumbilicales en las zonas de administración de enoxaparina subcutánea.



**Figura 2** Lesiones dishidrosiformes en la palma de la mano derecha.



**Figura 3** Pruebas intradérmicas en el antebrazo derecho, lectura a los 7 días: positivas para A (Hibor® [bemiparina]), D (Clexane® [enoxaparina]) y F (heparina sódica®); dudosas para B (Fragmin® [dalteparina]) y C (Fraxiparina® [nadroparina]); y negativas para E (Arixtra® [fondaparinux]) y G (Refludin® [lepirudina]) (A). Prueba de provocación con Fraxiparina® (nadroparina) positiva en la lectura a los 7 días (B). Prueba de provocación con Fragmin® (dalteparina) positiva en la lectura a los 7 días (C).

heparina y se instauró de nuevo anticoagulación oral; precisó corticoterapia oral y tópica hasta la resolución de las lesiones en tres semanas. Se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDAC, batería de cosméticos de Chemotechnique® y heparinas (sódica, de bajo peso molecular disponibles en nuestro hospital), Arixtra® (fondaparinux) y Refludin® (lepirudina), que no mostraron positividades relevantes en la lectura a las 48 y a las 96 h. Las pruebas intradérmicas fueron negativas en las lecturas realizadas a los 30 min y a las 48 y 96 h, sin embargo la lectura a los 7 días (fig. 3 A) fue positiva para Hibor® (bemiparina), Clexane® y heparina sódica®; dudosas para Fragmin® (dalteparina) y Fraxiparina® (nadroparina) y negativas para Arixtra® y Refludin®. Se realizaron pruebas de provocación mediante punción subcutánea para aquellos compuestos que presentaban una lectura dudosa o negativa en las pruebas intradérmicas: en la lectura a los 7 días resultaron positivas para Fragmin® y Fraxiparina® (figs. 3 B y C) y negativas para Arixtra® y Refludin®.

El caso descrito muestra un cuadro de reacción cutánea a enoxaparina de tipo eczematoso, localizado inicialmente en las zonas de punción que posteriormente se diseminó, posiblemente por reactividad cruzada con la heparina sódica. Las pruebas intradérmicas demostraron hipersensibilidad retardada a enoxaparina y además revelaron reactividad cruzada a heparina no fraccionada y otras heparinas de bajo peso molecular disponibles en nuestro centro, que se confirmó posteriormente con pruebas de provocación. La negatividad de las pruebas para Arixtra®

(pentasacárido sintético de heparina) y Refludin® (análogo sintético derivado de hirudina) indica que ambas podrían utilizarse como substitutos de anticoagulación oral en la paciente.

La aparición de una reacción eczematoso en las zonas de punción subcutánea de heparina de bajo peso molecular se atribuye a un mecanismo de hipersensibilidad retardada frente a la molécula<sup>1</sup>. Se desconoce la incidencia de este efecto adverso, pero si consideramos el extenso uso de estos fármacos no parece ser muy común. Los determinantes antigénicos de la heparina aún no se han identificado; se cree que podría comportarse como un hapteno y precisaría de la unión a proteínas estructurales de la dermis o del tejido celular subcutáneo para adquirir propiedades antigénicas<sup>2,3</sup>. Debido a la relación estructural existente entre la heparina convencional, las heparinas de bajo peso molecular y fondaparinux, cuando se detecta una reacción de hipersensibilidad retardada frente a uno de los compuestos se debe interrumpir su administración y estudiar posibles reacciones cruzadas antes de iniciar una terapia substitutiva<sup>4-6</sup>. Lepirudina se ha introducido recientemente como alternativa terapéutica en casos de hipersensibilidad a heparina; al no estar estructuralmente relacionada no tiene reactividad cruzada con ella ni con sus derivados<sup>7</sup>.

Para confirmar el diagnóstico de hipersensibilidad retardada a heparina se deben realizar pruebas intradérmicas, consideradas las más sensibles, así como pruebas de provocación subcutánea (patrón oro), utilizando todas las alternativas terapéuticas posibles (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular y análogos sintéticos derivados de hirudina) con lectura a los 7 días<sup>8</sup>. Las pruebas epicutáneas tienen una utilidad muy limitada y suelen resultar falsamente negativas, porque son moléculas de gran tamaño que no penetran en la epidermis<sup>9</sup>.

## Bibliografía

1. Bircher AJ, Fluckiger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction. *Br J Dermatol.* 1990;123:507-14.
2. Jappe U, Juschka U, Kuner N, Hausen BM, Krohn K. Fondaparinux: a suitable alternative in cases of delayed-type allergy to heparins and semisynthetic heparinoids? A study of 7 cases. *Contact Dermatitis.* 2004;51:67-72.
3. Fields RM, Peppo W. The use of intravenous recombinant hirudin in the treatment of deep vein thrombosis in a patient with an acute heparin allergy. *Ann Emerg Med.* 2002;40:155-8.
4. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy.* 2006;61:1432-40.
5. Grims RH, Weger W, Reiter H, Arbab E, Kranke B, Aberer W. Delayed-type hypersensitivity to low molecular weight heparins and heparinoids: cross-reactivity does not depend on molecular weight. *Br J Dermatol.* 2007;157:514-7.
6. Maetzke J, Hinrichs R, Schneider LA, Scharffetter-Kochanek K. Unexpected delayed-type hypersensitivity skin reactions to the ultra-low-molecular-weight heparin fondaparinux. *Allergy.* 2005;60:413-5.
7. 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.

8. Palacios Colom L, Alcántara Villar M, Anguita Carazo JL, Ruiz Villaverde R, Quiralte Enríquez J. Delayed-type hypersensitivity to heparins: different patterns of cross-reactivity. *Contact Dermatitis.* 2008;59:375–7.
9. Nino M, Patruno C, Zagaria O, Balato N. Allergic contact dermatitis from heparin-containing gel: use of scratch patch test for diagnosis. *Dermatitis.* 2009;20:171–3.

doi:10.1016/j.ad.2009.12.021

D.I. Santiago Sánchez-Mateos\*, C. Eguren, D. de Argila y J. Sánchez-Pérez

*Servicio de Dermatología, Hospital de la Princesa, Madrid, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* dianass\_m@yahoo.es

(D.I. Santiago Sánchez-Mateos).

## Síndrome de sweet asociado al embarazo Sweet Syndrome in a Pregnant Woman

*Sr. Director:*

Una mujer de 33 años, primigesta de 16 semanas, sin antecedentes patológicos ni abortos previos, con valoración obstétrica normal, nos consultó por la brusca aparición 4 días antes, en la parte anterior del muslo derecho, de una placa de eritema, edematosa, caliente e infiltrada, con vesículas agrupadas, costras y zonas de descamación (fig. 1). Desde que apareció la lesión tiene sensación febril, prurito y dolor centrado en la misma que relacionó con una posible «picadura». Con el diagnóstico de celulitis se trató con antibiótico oral, solución de agua tres sulfatos y corticoides tópicos. Las lesiones fueron desapareciendo progresivamente, pero a los 10 días acudió de nuevo a la consulta con dos placas nuevas, similares, de aspecto urticarial, con prurito intenso, localizadas en la muñeca y en el abdomen (fig. 2).

Planteamos como diagnósticos posibles una urticaria vasculitis, paniculitis eosinofílica, herpes *gestationis* y síndrome de Sweet (SS). En la analítica encontramos una anemia ferropénica y una leucocitosis de 12.000 células/mm<sup>3</sup>, que consideramos típicas de la gestación. Se tomaron muestras para el estudio anatomopatológico, que confirmó un SS, observando un intenso edema en la dermis superficial acompañado de infiltrado inflamatorio neutrofílico de predominio perivascular y denso infiltrado inflamatorio en banda en la dermis papilar (fig. 3). Iniciamos tratamiento con deflazacort a 45 mg/día, desapareciendo las lesiones en 10 días. Continuamos con una pauta descendente, y al mes, a la dosis de 7,5 mg/día, la gestante ya de 22 semanas, volvió con idénticas lesiones en las mismas localizaciones. De nuevo se pautó deflazacort a dosis de 45 mg/día durante 15 días, remitiendo las lesiones, y mantuvimos 10 mg/días alternos hasta el parto, que sucedió de forma natural, sin complicaciones, a la semana 39. Dos años después la paciente permanece asintomática.

El SS (Dr. Robert Douglas Sweet; 1964) o «dermatosis neutrofílica febril aguda» tiene una distribución mundial y afecta preferentemente a mujeres de 30–50 años. Se ha clasificado en 5 tipos: clásico o idiopático (71%), asociado a infección y/o enfermedades autoinmunes (15%), paraneoplásico (10–20%), asociado al embarazo (2%) y farmacológico<sup>1</sup>.

La etiopatogenia es desconocida; la asociación al embarazo y a anticonceptivos orales y la mayor predisposición en el sexo femenino sugiere una participación hormonal, con

niveles de estrógenos y progestágenos aumentados durante el embarazo, que podrían ser los responsables de los cambios vasculares, celulares, microbiológicos e inmunológicos involucrados en la patogenia del SS asociado al embarazo<sup>2</sup>. No siempre la afectación cutánea se acompaña de la tríada clásica de fiebre alta, anemia, leucocitosis con neutrofilia y aumento de la velocidad de sedimentación, lo que dificulta el diagnóstico, por lo que creemos se trata de una enfermedad infradiagnosticada.

Las lesiones cutáneas generalmente son pápulas y placas eritematosas, bien delimitadas e infiltradas, con un componente edematoso importante. Pueden existir vesículas y/o ampollas. En el 33% de los casos recidivan, como pasó en nuestra paciente, al ir disminuyendo la dosis de corticoides. Tienen predilección por la parte alta del cuerpo aunque, como en nuestro caso, se pueden localizar en otros sitios<sup>3</sup>.

Aunque son poco frecuentes, se han descrito complicaciones osteoarticulares, del sistema nervioso central, oftalmológicas, hepáticas, renales, intestinales y cardiopulmonares, todas reversibles con corticoides.

El SS asociado al embarazo remite después del parto, y se valora el tratamiento con corticoides en casos recurrentes, muy



**Figura 1** Primer episodio: placa eritematosa, edematosa, caliente e infiltrada en el muslo derecho con zonas de descamación, costras y vesículas agrupadas.