

# Manejo clínico de la alergia a heparinas y derivados

Dra. Susana Ulloa-Levit

Servicio de Alergología. Hospital Clínico Lozano Blesa.

## Introducción

Los anticoagulantes se encuadran entre los fármacos más utilizados en la práctica clínica habitual tanto por su uso intrahospitalario como por su uso domiciliario, debido a la elevada prevalencia existente de enfermedad cardiovascular y tromboembólica.

La clasificación de los anticoagulantes es amplia (Hirsh J et al, 2006) y dentro de ella se encuentran las heparinas y sus derivados, clasificándose en :

- a) Heparinas no fraccionadas de alto peso molecular (HNF): heparina sódica y cálcica.
- b) Heparinas de bajo peso molecular o fraccionadas (HBPM): ardeparina, parnaparina, bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina, certoparina, y tinzaparina.
- c) Heparinoides: danaparoide (Orgaran®), pentosanpolisulfato (Fibrocid®).
- d) Pentasacárido: Fondaparinux.

Además de otros anticoagulantes que actúan como:

- Inhibidores del factor X activado: Ribaroxaban.
- Inhibidores directos de la trombina: argatrobán, megalatrán, ximegalatrán, dabigatrán.
- Antagonistas de la vitamina K: acenocumarol, cumarina.

Estos fármacos presentan diferentes mecanismos de acción y pertenecen a grupos farmacológicos diversos.

La importancia de este tema radica en que si bien la incidencia de fenómenos alérgicos es baja, las reacciones de hipersensibilidad pueden plantear problemas de manejo de los pacientes en situaciones agudas graves como el tromboembolismo pulmonar e infarto agudo de miocardio. Por lo tanto, es preciso disponer de terapéuticas alternativas y recordar ciertos hechos antes de realizar pruebas alérgicas (Ferahbas A et al, 2004).

**Heparinas:**

La heparina (del griego ἥπαρ, hepar, "hígado") es un anticoagulante. Es una cadena de polisacáridos con peso molecular entre 4 y 40 kDa.

Biológicamente actúa como cofactor de la antitrombina III, que es el inhibidor natural de la trombina.

Además, es un glucosaminoglucano se encuentra naturalmente en pulmones, hígado, piel y células cebadas. Su obtención industrial es a partir de pulmón bovino y de mucosa intestinal de cerdo.

Descubierta por McLean (1916), a partir del intestino porcino y pulmón bovino. Utilizada en 1938 por primera vez en paciente humano, en un cuadro de tromboembolismo pulmonar (TEP). Inicialmente sólo sal sódica, que obligaba a su uso endovenoso; hasta 1970 en que aparece la sal cálcica que permite uso subcutáneo y por consiguiente su uso profiláctico.

En 1980, se inicia su fraccionamiento y aparecen las heparinas de bajo peso molecular (HBPM).

**Algunas de las indicaciones terapéuticas de uso de heparinas en la actualidad son:**

- Tratamiento y profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa: TVP y TEP
- Tratamiento de la enfermedad coronaria: angina inestable e IAM.
- Tratamiento del tromboembolismo arterial periférico.
- Tratamiento de la trombosis en la coagulación intravascular diseminada (CID)
- Prevención de la trombosis durante la cirugía cardíaca y hemodiálisis.

**Evolución de la alergia a heparina**

La primera descripción de un caso de alergia a la heparina la realizan Grolnick et al (1947).

Mathieu et al (1955) publican una clasificación de los "accidentes de intolerancia" (no hemorrágicos) provocados por el uso de la heparina, y a partir de ahí se empieza a considerar la alergia como un mecanismo que explica un número de esos "accidentes" (Lebeaupin y Grimbetiere 1972).

En 1968 Senadimigni establece mecanismos que podrían explicar la naturaleza de estos fenómenos, entre los que destacan: 1) Reacciones inmediatas IgE mediadas, 2) Fenómenos de patergia, 3) reacciones a "impurezas" contra proteínas animales y 4) Reacciones a pirógenos.

Smith et al (1996), describió que las reacciones de hipersensibilidad de tipo I a HNF puede deberse a varios factores, entre los que se citan: reacción a la proteína porcina, a un conservante de la solución de heparina o un hapteno.

Lo cierto, es que desde el punto de vista de la patogenicidad, la heparina no es una molécula antigénica, sino que actúa como hapteno, con gran capacidad de unión a proteínas estructurales dérmicas o subcutáneas. Aunque la patogénesis de la hipersensibilidad sistémica a heparina, aún no está totalmente dilucidada.

## Epidemiología

La incidencia de las reacciones por hipersensibilidad es baja, si se tiene en cuenta el amplio uso de las HBPM en la práctica clínica habitual. Uno de los motivos es el avance en su procesamiento y elaboración, ya que cada vez se consiguen preparaciones más purificadas y menos alergénicas.

De todas las heparinas estudiadas, la HBPM (enoxaparina) es la que más reacciones de hipersensibilidad causa, y esto es debido a su amplio uso clínico y mayor número de casos publicados.

Aunque, también se han descrito casos con otras HBPM (reviparina) (Basic-Jukic et al 2004), lepirudina (Greinacher et al 2003), fundoparinux (Hohenstein et al, 2004) y daparinoide (Szolar-Platzer et al, 2000).

Se sostiene que la incidencia de reacciones por hipersensibilidad en el caso de dalterarina, enoxaparina y nadroparina oscila entre 1 -9%. Mientras que tinzaparina sódica es <1%.

## Tipos de reacciones clínicas de las heparinas

Se pueden agrupar las reacciones (Harenberg J, et al 2001) según el grado de afectación (cutánea o sistémica) y según su extensión (localizada o generalizada):

### Reacciones cutáneas localizadas

- Hematomas: efecto secundario más frecuente.
- Eritema y prurito .
- Erisipela: placa eritematosa acompañado de fiebre
- Calcinosis cutánea: nódulos en el sitio de inyección, estos hallazgos se describen con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) e hiperfosfatemia, en donde la HBPM mayormente implicada es la nadroparina cálcica.
- Necrosis cutánea localizada: placas eritematosas, pruriginosas, ampollas que luego evolucionan a hemorrágicas y necróticas. Estas manifestaciones clínicas se encuentran relacionadas tanto con HNF como con HBPM.

### Reacciones cutáneas generalizadas

Dentro de las reacciones cutáneas alérgicas algunas son tardías o retardadas que son las más frecuentes (Maetzke J et al, 2005) y otras que son inmediatas muy poco frecuentes.

En cuanto a las reacciones inmediatas (a nivel cutáneo) suelen tratarse de lesiones urticariales, se localizan en torno al punto de inyección o bien pueden generalizarse aunque esto se produzca con menos frecuencia.

Estas reacciones se desarrollan entre 15 minutos y unas pocas horas después de la administración, siendo variable el período de tiempo entre el inicio de tratamiento y la aparición del cuadro clínico, algunos autores sostienen que puede oscilar entre pocos días y varias semanas.

Otras de las manifestaciones clínicas, son las vasculitis alérgicas: son mediadas por un mecanismo tipo III, pueden ser graves y producir necrosis cutánea.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV (Vega et, 2001) fueron publicadas por primera vez en 1990 por Bircher et al. con la dalteparina. Normalmente las lesiones aparecen días o semanas tras la inyección (principalmente de 1 a 5 días). Dentro de los factores de riesgo destaca: las dependientes del fármaco (aumento del peso molecular), el sexo femenino (10: 1), la edad avanzada, la gestación, la exposición prolongada al fármaco y la obesidad.

La clínica es muy variable, pueden presentarse como placas eritematoedematosas, algunas con superficie descamativa (eccematosas); en otras ocasiones son como placas eritematovioláceas, redondeadas, con pseudovesículas en superficie, bien delimitadas (sugierentes de exantema fijo) en cada punto de inoculación. Además, estas lesiones pueden diseminarse provocando un exantema maculopapuloso o un eccema generalizado (figura 1). En la literatura se encuentran publicados varios casos con enoxaparina, la HBPM más frecuentemente implicada. Generalmente las lesiones remiten a las semanas de la suspensión del tratamiento. (Poza – Guedes et al, 2002)

**Figura 1. Mujer de 74 años. A las 48 horas de iniciar tratamiento con enoxaparina comienza con placas eritematovioláceas en los puntos de inyección que se generalizan a los 4 días de iniciar el tratamiento**



**Aunque la manifestación de mayor relevancia clínica es la trombopenia inducida por heparina (TIH):**

Es una de las reacciones más grave de la heparina. Su incidencia es baja: 0,1% - 5% y su mortalidad se encuentra alrededor del 20- 30%.

Se caracteriza por la reducción del 50% del número de plaquetas junto con la aparición de fenómenos tromboembólicos y (CID) hasta en el 50% de los casos.

En relación a su etiopatogenia, la heparina forma un complejo con el factor plaquetario 4 (FP4) lo que produce un cambio conformacional con la aparición de nuevos epítomos antigénicos, lo que favorece que se creen nuevos anticuerpos IgG contra la heparina-FP4.

La unión de los anticuerpos a estas macromoléculas forma unos complejos que a su vez se unen al receptor FcRII plaqueta, activando las plaquetas y fenómenos de coagulación.

La TIH es hasta diez veces más frecuente con HNF que con HBPM.

Los factores de riesgo con los que se encuentra relacionado son: la cirugía previa, el índice de masa corporal, el sexo y las situaciones fisiológicas como el embarazo y deficiencias de proteínas C y S1.

Suele iniciarse entre los días 5 y 14 desde el inicio del tratamiento, pero 5% de los casos puede aparecer hasta 3 semanas después de la retirada del mismo.

La reacción se puede desarrollar en horas en pacientes tratados previamente, por lo que un diagnóstico precoz es indispensable.

Entre el 10 y el 20% presentan lesiones cutáneas que se inician como placas eritematosas que progresan a necrosis con una escara central y eritema indurado. Suelen ser dolorosas y pueden aparecer a distancia del lugar de inyección.

Su importancia en la práctica clínica radica en saber reconocer cuando nos encontramos frente a un caso de TIH y cuando se trata de reacciones de hipersensibilidad retardada; el retraso en el diagnóstico puede comportar graves consecuencias (Tabla 1).

En el caso de tratarse de una TIH puede desarrollarse necrosis cutánea y fenómenos tromboembólicos que pueden provocar la muerte del paciente, mientras que si se trata de reacciones de hipersensibilidad retardada no existiría riesgo vital, aunque las reacciones cutáneas podrían generalizarse.

El diagnóstico a tener en cuenta frente a TIH se realiza mediante la determinación de anticuerpos frente al complejo heparina-factor plaquetar IV (elevado valor predictivo negativo en grupos de riesgo) y test de activación específicos (no siempre disponibles pero con mayor valor predictivo positivo).

Es esencial realizar el diagnóstico diferencial entre la trombopenia inducida por heparina con necrosis cutánea y las placas eritematosas inducidas por heparina, ya

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre reacciones de hipersensibilidad retardada (RHR) y trombopenia inducida por heparina (THI)**

	RHR	THI
<b>INCIDENCIA</b>	8%	0,5-5% HNF/HBPM
<b>RATIO M-H</b>	9-7	2-1
<b>LOCALIZACION</b>	Punto de inyección 3% generalizan	Punto de inyección. Ocasionalmente a distancia
<b>PATOGÉNESIS</b>	Mediada por célula T	Ac- anti heparina -FP4
<b>PRONÓSTICO</b>	Bueno	Grave- tromboembolismo
<b>NECROSIS CUTÁNEA</b>	No	Si 10%
<b>EN GESTANTES</b>	Muy raro	20%
<b>LATENCIA (DIAS)</b>	1-14	5-14—hasta 28 días

que en este último caso suelen indicarse estudios alergológicos que pueden agravar el cuadro clínico en el caso de que nos encontremos ante una trombopenia por heparina.

#### **Reactividad cruzada de las heparinas:**

Se han observado distintos grados de reactividad cruzada entre heparinas y heparinoides. La HBPM tiene elevada tasa de reactividad cruzada con HNF (90-100%), probablemente esto se deba a que todas las heparinas comercializadas y heparinoides, derivan de la mucosa intestinal porcina, y por otro lado, que comparten en su molécula el pentosan-polisulfato (SP-54) un polisacárido semisintético, heparinoide de bajo peso molecular. Se acepta que la reactividad entre el fondaparinux y las heparinas es mínima.

Aún hoy, no se ha podido demostrar que exista reactividad cruzada entre todas las HBPM, hay casos de hipersensibilidad retardada a una HBPM con tolerancia a otras.

#### **Diagnóstico:**

El diagnóstico de hipersensibilidad a la heparina, se basa en una adecuada anamnesis. La realización de pruebas alergológicas dependerá del tipo de reacción (Bircher A, et al 2006):

- Reacciones locales sospecha de hipersensibilidad tipo IV: se realizarán EPICUTÁNEAS.

- Reacciones locales o sistémicas de hipersensibilidad tipo I: se realizarán PRICK-TEST e INTRADERMORREACCIÓN (ID)

Las pruebas cutáneas están contraindicadas en pacientes con antecedentes de NECROSIS cutáneas y THI.

Debido a la gran variedad de reactividad cruzada entre las HNF, entre las HBPM y entre HNF y HBPM, la mayoría de autores coinciden en que en las pruebas diagnósticas sean incluidas el mayor número posibles de derivados de la heparina.

Se recomienda que en las pruebas se incluyan: HNF, HBPM, DANAPAROIDE; FONDAPARINUX E HIRUDINA, además de los conservantes.

La batería de epicutáneas con excipientes asociados a las heparinas que se utilizan, están formados por contactantes comercializados.

En la actualidad la mayoría de las heparinas comercializadas están libres de conservantes.

#### **Las pruebas que se hacen en España son:**

- Tests cutáneos (prick –ID) con la heparina problema, una heparina sódica, una cálcica y dos HBPM (enoxaparina y nadroparina) con lectura a los 20 minutos, 48 y 96 hs. Se recomienda utilizar controles. (Phan C et al, 2014)
- Provocación subcutánea con enoxaparina o nadroparina (HBPM) en aquellos casos de hipersensibilidad a HNF.

#### **En otros países las baterías son más amplias:**

- Realizan prick-test e ID con una serie estándar de HNF y HBPM y dos heparinoides (danaparoide sódico y el pentosan-polisulfato sódico)- hirudina. Con lectura a los 20 min. 40 min. 24 hs, 48 hs, 72 hs y 96 hs.

#### **Epicutáneas**

En caso de hipersensibilidad retardada se suele recomendar:

- Epicutáneas con preparado comercial sin diluir de heparina problema, heparina sódica y cálcica, enoxaparina y nadroparina cálcica, con lectura a las 48 hs y 96 horas.
- Resultados :
  - 1) Si la epicutánea con la heparina problema es NEGATIVA se realiza una provocación, mediante vías:
    - SUBCUTÁNEA con HBPM y heparina cálcica.
    - INTRAVENOSA en el caso de heparina sódica.

- 2) Si la epicutánea con la heparina problema es POSITIVA se planteará provocación con la heparina testada que haya dado negativa, con incremento de dosis hasta llegar a dosis terapéuticas.
- La provocación con el fármaco alternativo es necesario a pesar de la negatividad de las pruebas cutáneas.

### **Test de exposición controlada**

- La provocación subcutánea: se realiza mediante inyecciones en tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal preferentemente.
- La provocación intravenosa: 5000 UI de heparina sódica diluida en 500 ml de NaCl 0,9% a pasar en 4 hs. Período de seguimiento será de 2 días. (Irion et al. 2005).

### **Actitud práctica**

En caso de que se confirme la hipersensibilidad a una heparina problema, se recomienda:

- Si hay hipersensibilidad a HNF ( Heparina no fraccionada)
  1. Evitar el uso de HBPM y heparinoides
  2. En caso de precisar una HBPM se hará una provocación con las que el paciente no haya reaccionado en las pruebas cutáneas (PC).
- Si hay hipersensibilidad a HBPM (heparina de bajo peso molecular)
  1. Si hay hipersensibilidad a una HBPM, hacer una provocación con otra, de preferencia la tinzaparina, por dar menos reacciones.
  2. Evitar las HNF y los heparinoides
  3. En caso de precisar una HNF se hará una provocación con las que el paciente no haya reaccionado en las PC.

### **Pacientes con hipersensibilidad a todas heparinas y heparinoides.**

1. Plantear el uso de derivados recombinantes de la hirudina (deshirudina y lepirudina), sobre todo cuando por una necesidad urgente de anticoagulación y las pruebas alérgicas deben posponerse.(Maetzke J, et al 2005)
2. Plantear provocación con Fondaparinux, sobre todo en los casos de no tolerancia a hirudinas.
3. Valorar tolerancia intravenosa de heparinas en casos de hipersensibilidad retardada.
4. Plantarse la desensibilización en caso extremo; la primera pauta de desensibilización data de 1994 y fue publicada por Patriarca et al.

## Medicación alternativa

### Hirudina

Lepirudina y deshirudina son dos nuevos antitrombóticos de origen recombinante derivados de la hirudina natural, un potente inhibidor específico de la trombina (Vega JM, et al, 2001). Aunque son básicamente similares, sus indicaciones son diferentes. Deshirudina se utiliza por vía subcutánea (SC) y su indicación clínica es la profilaxis TVP. Antes de recomendar su uso siempre se recomienda prueba de tolerancia subcutánea. Se realiza prick y epicutánea con deshirudina. Si el resultado es negativo, realizar provocación subcutánea con deshirudina. Está contraindicada en el embarazo. Lepirudina, se utiliza por vía intravenosa y sus indicaciones clínicas son la trombopenia inducida por heparina (THI) con complicaciones tromboembólicas y hemodiálisis con antecedentes de necrosis inducida por heparinas. Aunque todavía hay poca experiencia, no se ha demostrado reacción cruzada entre hirudinas y heparinas. (Jappe et al, 2002)

### Fondaparinux

Es un inhibidor sintético y específico del factor Xa. Se utiliza en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV). Su indicación más frecuente es cuando hay hipersensibilidad tanto a heparinas como a hirudinas (Utikal J. et al, 2005). Se recomienda realizar test de tolerancia antes de su uso. Intradermorreacción con Fondaparinux (0,05 ml) 1:100- 1:10 y sin diluir: si NEGATIVO se recomienda realizar provocación subcutánea con dosis terapéuticas (2,5 mg).

### Heparinoides: Danaparoide y Pentosan-Polisulfato

Son anticoagulantes similares a la heparina (semisintético de HBPM). Se diferencian de las heparinas de bajo peso molecular por el hecho de carecer de fragmentos de heparina. La acción anticoagulante del danaparoide se debe a una inhibición del factor Xa ejercida sobre la antitrombina III y la trombina. Se puede utilizar en embarazo. Según algunos estudios la mejor alternativa es pentosan-polisulfato. Se utilizan en hipersensibles a heparina y que no toleran fondaparinux.

## Bibliografía

1. Allergic anaphylaxis due to subcutaneously injected heparin. Anders D, A Trautmann. Allergy asma Clin Immunol 2013; 9 (1): 1.
2. Bircher AJ, Czendlik CH, Messmer SL, Müller P, Howald H.J. Acute urticaria caused by subcutaneous recombinant hirudin: evidence for an IgG-mediated hypersensitivity reaction. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:994-6.
3. Bircher AJ, Fluckiger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction. Br J Dermatol 1990; 123: 50714.
4. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. Allergy 2006; 61:1432-40.

5. Ferahbas A, Uksal U, Kutlugun C, Kontas O. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) in the treatment of lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 604-5.
6. Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M, et al. Cutaneous reactions to anticoagulants. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 69-75.
7. Hirsh J, Raschke R. Heparin and lowmolecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 126:188S–203S.
8. Irion R, Gall H, Peter R-U. Delayed-type hypersensitivity to heparin with tolerance of its intravenous administration. *Contact Dermatitis* 2000; 43:249.
9. Jappe U, Reinhold D, Bonnekoh B et al.: Arthus reaction to lepirudin, a new recombinant hirudin, and delayed-type hypersensitivity to several heparins and heparinoids, with tolerance to its intravenous administration. *Contact Dermatitis* 2002; 46:29-32.
10. 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.
11. Mathelier-Fusade P, Deschamps A, Abuaf N, Leynadier F. Cutaneous reactions to heparin: immunological and clinical aspects. *Presse Med* 1995; 24: 323-5.
12. Nuria Lamas-Doménech, Lidia Creus, Maribel Iglesias-Sancho, Montserrat Salleras-Redonnet. Cutaneous adverse reaction due to heparin. *Piel* 2014; 29:89-95.
13. Phan C, Vial-Dupuy A, Autegarden JE, Amsler E, Gaouar H, Abuaf N, Pecquet C, Francès C, Soria A. A study of 19 cases of allergy to heparins with positive skin testing. *Ann Dermatol Venereol* 2014 Jan; 141(1):23-9.
14. Poza-Guedes P, González-Pérez R, Canto G. Different patterns of cross-reactivity in non-immediate hypersensitivity to heparins: from localized to systemic reactions. *Contact Dermatitis* 2002; 4: 244-5.
15. Utikal J, Peitsch WK, Booken D et al. Hypersensitivity to the pentasaccharide fondaparinux in patients with delayed-type allergy. *Thromb Haemost* 2005; 94 895-6.
16. Vega JM, Caro-Paton T, Sanchez P. Reacción de hipersensibilidad retardada por enoxaparina con sensibilización a otras heparinas de bajo peso molecular y no fraccionadas: tolerancia de una Hirudina recombinante. *Alergol Inmunol Clin*. 2001; 16: 294-296.
17. Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 1999; 20: 51525.
18. Yaghoubian B, Ngo B, Mak M, Ostrezega E, Tesoro J, Mitani GH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Cutis* 2005; 75:329-338.