

Reacciones cutáneas a heparinas de bajo peso molecular

Skin Reactions to Low-Molecular-Weight Heparins

María Rodríguez-Vázquez, Mónica García-Arpa, Elena Vera-Iglesias, Guillermo Romero-Aguilera, Pilar Cortina de la Calle
Unidad de Dermatología. Complejo Hospitalario de Alarcos. Ciudad Real. España.

Correspondencia:

María Rodríguez-Vázquez
Hospital del Carmen. Ronda del Carmen s/n
CP 13002 Ciudad Real. España
e-mail: mrodvaz@yahoo.es

Resumen

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han desplazado en los últimos años a las heparinas no fraccionadas por sus mejores propiedades farmacodinámicas y su mayor seguridad y comodidad en la administración. Se han descrito diversas lesiones cutáneas adversas, entre ellas urticaria, necrosis cutánea, eczema localizado en el punto de inyección o eczema diseminado. Presuponemos que son reacciones adversas frecuentes y que están infravaloradas en la literatura médica. De especial interés es conocer que las HBPM presentan reacciones cruzadas entre ellas y a su vez con la heparina no fraccionada, por lo que siempre se deben realizar pruebas alérgicas para descartar o confirmar polisensibilizaciones. En este artículo se revisa la literatura acerca de las reacciones cutáneas adversas de las HBPM.

(Rodríguez-Vázquez M, García-Arpa M, Vera-Iglesias E, Romero-Aguilera G, Cortina de la Calle P. Reacciones cutáneas a heparinas de bajo peso molecular. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004; 32(4): 177-183)

Palabras clave: heparinas de bajo peso molecular, reacciones adversas.

Summary

Low molecular weight heparins (LMWH) have replaced unfractionated heparins, because of their improved pharmacodynamic properties, better safety profile and comfortable administration. Adverse skin reactions have been described. These reactions may occur as urticarial rash, necrosis, and eczema localized at the injection sites or disseminated. LMWH-induced skin reactions are more frequent than the literature reflects. It is interesting to know that LMWH show crossreactions between them and with no unfractionated heparins. In this paper we review the literature about LMWH skin reactions.

Key words: low molecular weight heparins, adverse reactions.

En los últimos años se ha incrementado el uso de las HBPM, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, fundamentalmente para prevenir y tratar enfermedades tromboembólicas, e incluso para enfermedades cutáneas como el liquen plano[1-4].

Las heparinas son mucopolisacáridos producidos por el intestino y los pulmones del ganado bovino y porcino, cuyo peso molecular (PM) oscila entre 12 y 10 KDa. Su estructura espacial así como el número y posición de los grupos sulfatos permiten la interacción de la heparina con diversas proteínas sobre todo la antitrombina III (AT-III). Los métodos de fraccionamiento en función del PM han permitido aislar fracciones de heparina que constituyen las HBPM (2-9 KDa, con un valor medio de 5KDa). Éstas se unen también a la AT-III, pero a diferencia de la heparina no fraccionada, cuya relación antiXa/antilla es 1/1, tienen mayor actividad anti-Xa que anti-IIa lo que probablemente es la causa de que a dosis terapéuticas no alarguen el TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada). Las HBPM presentan una buena actividad antitrombótica con una actividad anticoagulante más reducida, disminuyendo así el riesgo hemorrágico. Tienen una alta biodisponibilidad (90%) y la vida media es 3-4 veces mayor que la de las heparinas no fraccionadas.

Estas HBPM se desarrollaron a finales de los 70, siendo por primera vez utilizadas en la profilaxis de enfermedades tromboembólicas en 1985[1-3].

Clasificación heparinas

Las heparinas y sus derivados se pueden clasificar en:

- a. Heparinas no fraccionadas de alto peso molecular: heparina sódica y cálcica.
- b. Heparinas de bajo peso molecular o fraccionadas: ardeparina, parnaparina bemiparina (Hybor®), dalteparina (Fragmin®), enoxaparina (Clexane®, Lovenox®, Decipar®), nadroparina (Fraxiparina®, Boxol®), reviparina (Clivarin®), certoparina (Sandoparin®), desidurina (Revasc®) y tinzaparina (Innohep®).
- c. Heparinoides: danaparoide (Orgaran®), pentosanpolisulfato (Fibrocid®).

El principal efecto secundario de las HBPM es el sangrado, que como se ha comentado antes es mucho menos frecuente que con las de alto peso molecular. Otros efectos adversos son trombocitopenia, osteoporosis, alopecia, alteraciones de los enzimas hepáticos, hipoadosteronismo con hiperpotasemia, priapismo y lesiones cutáneas.

Lesiones cutáneas adversas por HBPM

Las lesiones cutáneas por heparinas fraccionadas fueron descritas por primera vez en 1987 por Cordoliani[5]. Es muy difícil conocer el número de pacientes que presentan lesiones cutáneas debido a su amplio uso y difusión, pero parece mayor que lo que aparece en la literatura.

Se han descrito las siguientes reacciones cutáneas adversas por HBPM:

Hematoma en el punto de inyección

Es la lesión cutánea más frecuente y se puede considerar una reacción dentro de la normalidad. No requiere la suspensión del tratamiento.

Necrosis cutáneas

Son lesiones que aparecen normalmente a la semana de la inyección, localizadas generalmente en el punto de inoculación de las HBPM, pero a veces pueden producirse a distancia[5-8]. Son placas eritematosas, bien delimitadas, infiltradas, que van convirtiéndose en hemorrágicas y necróticas. Se observa una discreta mayor frecuencia de estas reacciones en mujeres de mediana edad[1] (Figura 1).

Aunque la patogenia no es clara, sí que debemos distinguir dos grupos diferentes de necrosis cutáneas: las asociadas a trombocitopenias y las que no se asocian a disminución de plaquetas. Los casos que cursan con trombocitopenia (de mecanismo inmune) pueden ser dramáticos con la aparición de múltiples trombosis arteriales y venosas[1-3, 6, 9]. Las necrosis cutáneas pudieran ser el resultado de vasculitis (reacción de hipersensibilidad tipo III), traumatismos en el punto de la inyección, disminución de la absorción de la heparina por pobre vascularización del tejido adiposo o por producción de anticuerpos frente al complejo plaquetas-heparina que permite la agregación plaquetaria y la trombocitopenia correspondiente.

Son las lesiones cutáneas más documentadas en el pasado; pero en la actualidad son más comunes las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Son menos frecuentes las necrosis cutáneas producidas por las HBPM que por las heparinas no fraccionadas. En la actualidad hay documentados en la literatura inglesa unos 15 casos (Tabla 1)[5-8, 10-19], siendo la enoxaparina la HBPM más comúnmente implicada.

En todos los casos de necrosis cutánea por HBPM o sospecha hay que realizar un recuento plaquetario y suspender inmediatamente el tratamiento con HBPM y nunca reemplazarla por otro tipo de HBPM o heparina no fraccionada. Una buena opción pudiera ser las hirudinas recombinantes, cuya estructura química polipeptídica es diferente del de las heparinas[1, 2, 20].

Reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I

La urticaria y el angioedema actualmente son poco frecuentes ya que las HBPM comercializadas no contienen prácticamente excipientes[21].

En algunas ocasiones las lesiones urticariales se asocian a artralgias y fiebre pero esta clínica estaría más en relación con una reacción de hipersensibilidad tipo III.

Tabla 1. Casos de necrosis cutáneas por HBPM descritos.

| Clase de HBPM | Autor | Edad/sexo | Localización |
|---------------------|------------------------|-----------|-------------------------------|
| Nardroparina | Cordoliani et al.[5] | 54/M | Punto inyección/distancia |
| | Ojeda et al.[10] | 68/M | Punto de inyección |
| Dalteparina | Montserrat et al.[11] | 61/V | Punto de inyección |
| | Balestra et al.[6] | 87/M | Distancia |
| | Real et al.[12] | 68/V | Punto de inyección |
| | Taylor et al.[13] | M/39 | Punto de inyección + exantema |
| | Payne et al.[7] | V/59 | Distancia |
| Enoxaparina | Koch et al.[14] | 48/M | Punto de inyección |
| | Freid y Kahanovich[15] | 59/M | Punto de inyección |
| | Freid y Kahanovich[15] | 34/M | Punto de inyección |
| | Vonderweidt[16] | 66/M | Punto de inyección |
| | Vonderweidt[16] | 77/M | Punto de inyección |
| | Lefebvre et al.[8] | 87/M | Distancia |
| | Tonn et al.[17] | 43/M | Punto de inyección |
| Certoparina | Plath et al.[18] | 71/M | Punto de inyección |
| HBPM No determinada | Gibson et al.[19] | 42/V | Punto de inyección |

Reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV

Estas reacciones fueron publicadas por primera vez en 1990 por Bircher et al.[22] con la dalteparina. Normalmente las lesiones aparecen días o semanas tras la inyección (principalmente de 1 a 5 días). La clínica es muy variable. Pueden presentarse como placas eritematoedematosas (urticariiformes), algunas con superficie descamativa (eczematosas) (Figura 2); en otras ocasiones son como placas eritematovioláceas, redondeadas, con pseudovesículas en superficie, bien delimitadas (sugierentes de exantema fijo) en cada punto de inoculación (Figura 3). En cualquier caso, estas lesiones pueden diseminarse provocando un exantema maculopapuloso o un eczema generalizado (Figura 4). En la literatura inglesa hay descritas 48 casos de lesiones de hipersensibilidad retardada por HBPM, 36 localizadas y 12 generalizadas (Tabla 2)[13, 22-46], siendo de nuevo la enoxaparina la HBPM más frecuentemente implicada.

Ante esta clínica siempre hay que suspender la heparina implicada. Si las lesiones son localizadas y es preciso continuar el tratamiento anticoagulante podría ser sustituida por otra HBPM. Sin embargo, si las lesiones son diseminadas nunca hay que sustituirla por otra HBPM o heparina no fraccionada.

En todos los casos las lesiones remiten a las semanas de la suspensión del tratamiento.

Calcinosis cutis y subcutis

Esta reacción adversa no mediada inmunológicamente ha sido descrita recientemente en 5 pacientes a los que se les administró nadroparina cálcica[47]. Todos los pacientes presentaban fallo renal con elevación del producto calcio-fósforo. El mecanismo de producción de la calcinosis cutis en estos pacientes no está totalmente claro: traumatismo local, sal cálcica contenida en la nadroparina cálcica, elevación del producto calcio-fósforo, entre otros. Clínicamente se manifiesta como nódulos o placas de consistencia dura, de superficie eritematosa en los sitios de inyección.

Reacciones no clasificables

Normalmente son placas eritematoedematosas, firmes y pruriginosas, que en un primer momento no sabemos bien si van a derivar en una necrosis cutánea o simplemente son reacciones de hipersensibilidad retardada. En todos estos casos la realización de una biopsia cutánea y un recuento plaquetario nos ayudará en el diagnóstico y en la valoración de la severidad del cuadro.

No se conoce exactamente las fracciones de las heparinas que sensibilizan. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad cutánea con todas las HBPM. Se sabe que con frecuencia existe una polisensibilización a varias heparinas, así como reacciones cruzadas entre las diferentes HBPM, las no fraccionadas y los heparinoides (danaparoides). Las reacciones cruzadas entre heparinas no fraccionadas y HBPM se han observado hasta en un 50%; los heparinoides principalmente tienen reacciones cruzadas con las heparinas no fraccionadas (de hasta un 30%). Sin embargo, no se ha observado polisensibilización de las heparinas no fraccionadas y las HBPM con las hirudinas. Por todos estos motivos la realización de pruebas alérgicas está más que justificado[1-3, 27, 48].

Tabla 2. Casos de reacción de hipersensibilidad retardada a HBPM.

| Clase de HBPM | Autor | Edad/sexo | Localización |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dalteparina | Bircher et al.[22] | V/49 | Localizada |
| | Manoharan et al.[23] | M/24 | Localizada |
| | Philips et al.[24] | M/25 | Localizada |
| | Rasmussen et al.[25] | M/26 | Localizada |
| | Krasovec et al.[26] | M/ND | Localizada |
| | Krasovec et al.[26] | M/ND | Localizada |
| | Krasovec et al.[26] | M/ND | Localizada |
| | Sivakumaran et al.[27,28] | M/33 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/66 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/50 | Localizada |
| | Mora et al.[30] | M/38 | Localizada |
| | Taylor[13] | M/39 | Diseminada |
| | Martin et al.[31] | M/ND | Localizada |
| Nadroparina | Koch et al.[20] | M/45 | Localizada + generalizada |
| | Dacosta et al.[32] | M/40 | Localizada |
| | Greiner y Schöfer[33] | M/75 | Localizada + generalizada |
| | Krasovec et al.[26] | M/ND | Localizada |
| | Garrijo y Arranz[34] | M/71 | Localizada |
| | Figarella et al.[35] | M/49 | Diseminada |
| | Poza-Guedes[36] | V/41 | Localizada + generalizada |
| | Poza-Guedes[36] | M/54 | Localizada + generalizada |
| Enoxaparina | Koch et al.[37] | M/45 | Localizada + generalizada |
| | Méndez et al.[38] | M/73 | Localizada |
| | Moreau et al.[39] | M/47 | Localizada |
| | Cabañas et al.[40] | M/65 | Localizada |
| | Enrique et al.[41] | M/31 | Localizada |
| | Enrique et al.[41] | M/33 | Localizada |
| | Córdoba et al.[42] | M/66 | Localizada + generalizada |
| | Harrison et al.[43] | M/25 | Generalizada |
| | Figarella et al.[35] | V/49 | Localizada + generalizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/65 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/40 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/73 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/70 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/44 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/71 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/73 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/85 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/33 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/40 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/56 | Localizada |
| Kim y Lynfield[43] | M/53 | Localizada + generalizada | |
| Mendez et al.[38] | M/46 | Localizada | |
| Poza-Guedes[36] | M/41 | Localizada | |
| Poza-Guedes[36] | M/62 | Generalizada | |
| Certoaparina | Bircher et al.[44] | M/59 | Localizada |
| | Grassenger et al.[29] | M/66 | Localizada |
| | Schiffner et al.[45] | M/54 | Localizada |

M: mujer, V: varón, ND: no determinado.



Figura 1. Mujer de 70 años. En el punto de inyección de enoxaparina apareció placa necrótica de bordes estrellados. La lesión se estableció tal como se observa en la figura a la semana de la inyección.

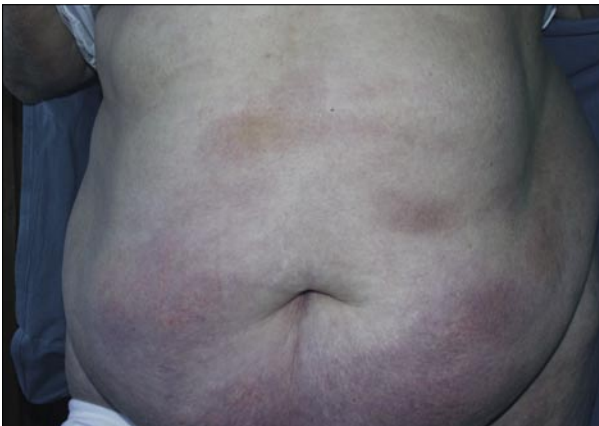


Figura 2. Mujer de 72 años. A los 5 días de comenzar con tratamiento con nadroparina, comenzó en el punto de inyección con placas eritematodescamativas pruriginosas. El resultado de la histología fue de dermatitis espongiiforme.



Figura 3. Mujer de 72 años. A los 6 días de comenzar con enoxaparina, presentó en los puntos de inyección placas pruriginosas eritematovioláceas, con pseudovesículas en superficie.



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

Conducta a seguir

Ante un paciente con sospecha de reacción cutánea a HBPM se debe realizar:

- 1° Retirar la HBPM sospechosa. En casos graves no debe ser nunca sustituida por otro tipo de HBPM ni heparinas no fraccionadas. Deberá valorarse la necesidad del seguimiento del tratamiento anticoagulante y si fuera preciso, cambiar según la disponibilidad del mercado a hirudinas recombinantes, como la lepirudina (Refludín®), que no tienen reacciones cruzadas con las HBPM[19]; aunque también se han descritos casos de hipersensibilidad tipo I y IV con las hirudinas recombinantes[49].
- 2° En todos los casos un recuento plaquetario: imprescindible en el caso de necrosis cutánea.
- 3° La realización de una biopsia cutánea puede ser opcional, pero es imprescindible en casos dudosos. Además con ella se puede diferenciar si el proceso es urticarial, eczematoso, vasculítico o trombótico y por tanto nos ayudará a orientar al alergólogo sobre la prueba más rentable a realizar.
- 4° Realización de pruebas alérgicas:
 - *PRICK test*. Son usados normalmente si se sospecha un cuadro de hipersensibilidad inmediata. Son negativos en las reacciones de hipersensibilidad retardada.
 - *Patch test o pruebas epicutáneas*. Sirven para descartar reacciones de hipersensibilidad retardada, pero su negatividad no excluye esta posibilidad. Se realizan colocando el parche con la HBPM comercializada tal cual, sin diluir. Normalmente no hay problemas porque las HBPM comercializadas no contienen apenas excipientes (sólo en algunos casos hidróxido sódico y ácido clorhídrico para ajuste de pH y cloruro sódico).
 - *Intradermoreacción*. Test más sensible que las pruebas epicutáneas, pero su negatividad tampoco excluye la alergia a estas heparinas. Son realizadas con 0.05 ml de varias diluciones de HBPM (1:100, 1:10 y 1:1), la lectura se realiza normalmente a los 20 minutos y al primer, segundo y cuarto día.
 - *Test subcutáneos*. Se deben realizar sólo si los anteriores test son negativos. Se realizan con 0.1 ml de HBPM no diluida y a dilución 1:10. La mayoría de las reacciones aparecen en un rango de 1 a 5 días, pero a veces más tarde. Por eso si el test es negativo al 5° día y la sospecha de alergia a HBPM es muy alta debe prolongarse algo más la lectura.

Normalmente se realizan pruebas epicutáneas tanto a la heparina sospechosa como a las restantes. Si éstas son negativas se realizan intradermoreacciones a las concentraciones terapéuticas. Si estas pruebas también resultan negativas se realizará la administración subcutánea que es muy sensible, aunque hay que tener cuidado porque como hemos comentado a veces las respuestas son retardadas (a partir del 5° día)[1]. En el caso de necrosis cutánea inducida por trombocitopenia inmune hay que solicitar la determinación de los anticuerpos anti-plaqueta (FP4)/heparina[1, 9].

Conclusiones

Las reacciones cutáneas por HBPM son sin duda mucho más frecuentes de lo que se presupone o se documenta, y se manifiestan de diferentes formas clínicas. Al principio las más descritas fueron las necróticas, pero actualmente parecen mucho más frecuentes las de hipersensibilidad retardada, principalmente lesiones localizadas en el punto de inyección. Tanto en el caso de necrosis cutánea como en el de reacciones de hipersensibilidad tipo IV la HBPM más comúnmente implicada es la enoxaparina, y pensamos que la mayor incidencia de lesiones adversas con esta heparina es debido a su mayor uso.

En general son reacciones benignas que remiten con la suspensión del tratamiento, y no suponen riesgo vital, aunque pueden existir situaciones cataclísmicas como en el caso de las necrosis cutáneas por HBPM asociadas a trombocitopenias inmunes.

Bibliografía

1. Wutschert R, Piletta P, Bounameaux H. Adverse skin reactions to low molecular weight heparins: frequency, management and prevention. *Drug Saf* 1999; 20: 515-25.
2. Mathelier-Fusade P, Deschamps A, Abuaf N, Leynadier F. Cutaneous reactions to heparin: immunological and clinical aspects. *Presse Med* 1995; 24: 323-5.
3. Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M, et al. Cutaneous reactions to anticoagulants. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 69-75.
4. Ferahbas A, Uksal U, Kutlugun C, Kontas O. Low-molecular-weight heparin (enoxaparín) in the treatment of lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venérol* 2003; 17: 604-5.
5. Cordoliani F, Saiag P, Guillaume JC. Nécroses cutanées étendues induites par la fraxiparine. *Ann Dermatol Vénérol* 1987; 114: 1366-8.
6. Balestra B, Quadri P, Dermarmels Biasiutti F, Furlan M, et al. Low molecular weight heparin. *Br J Haematol* 1994; 53: 61-3.
7. Payne SM, Kovacs MJ. Cutaneous dalteparin reactions associated with antibodies of

- heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 655-8.
8. Lefebvre I, Delaporte E, Dejobert Y, Cateau B, et al. Enoxaparin-induced cutaneous necrosis localized on insulin lipodystrophies. *Ann Dermatol Venérel* 1997; 124: 397-400.
 9. Grau E, Real E, Torrecillas T. Skin necrosis induced by low molecular weight heparin: two different mechanism? *Thromb Haemost* 1995; 73: 972.
 10. Ojeda E, Pérez MC, Mataix R, Arbelo A, et al. Skin necrosis with a low molecular weight heparin. *Br J Haematol* 1992; 82: 620.
 11. Montserrat I, Lopez D, Zuazu-Jausoro I, Perez M, et al. Low molecular weight subcutaneous heparin-induced skin necrosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1: 751-2.
 12. Real E, Grau E, Rubio M, Torrecilla T. Skin necrosis after subcutaneous low molecular weight heparin injection. *Am J Hematol* 1995; 49: 253-4.
 13. Taylor AA. Successful use of heparinoids in a pregnancy complicated by allergy to heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1011-2.
 14. Koch P, Wagner S, Baum HP. Nécroses cutanées à l'héparine et déficit en protéine C? *Ann Dermatol Venereol* 1994; 121: S122.
 15. Fried M, Kahanovich S. Enoxaparin-induced skin necrosis. *ANN Intern Med* 1996; 125: 521-2.
 16. Vonderweidt TE. Nécroses cutanées étendues et multiples sons HBPM. *Nouv Dermatol* 1996; 15: 450-1.
 17. Tonn ME, Schaiff RA, Kollef MH. Enoxaparin-associated dermal necrosis: a consequence of cross-reactivity heparin-mediate antibodies. *Ann Pharm* 1997; 31: 323-6.
 18. Plath J, Shultze R, Barz D. Necrotizing skin lesions induced by low molecular weight heparin after local knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997; 116: 443-5.
 19. Gibson GE, Gibson LE, Drage LA, Garrett CR, Gertz MA. Skin necrosis secondary to low-molecular weight heparin in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 855-9.
 20. Koch P, Munssinger 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.
 21. Odeh M, Oliven A. Urticaria and angioedema induced by low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1992; 340: 972-3.
 22. Bircher AJ, Fluckiger R, Buchner SA. Eczematous infiltrated plaques to subcutaneous heparin: a type IV allergic reaction. *Br J Dermatol* 1990; 123: 507-14.
 23. Manoharan A. Heparin-induced skin reaction with low molecular-weight heparin. *Eur J Haematol* 1992; 48: 234.
 24. 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.
 25. Rasmussen C, Skov L, Da cunha Banf F. Delayed-type hypersensitivity to low molecular weight heparin. *Am J Contact Dermatol* 1993; 33: 1540-1.
 26. Krasovec M, Kammerer R, Spertini F, Frenk E. Contact dermatitis from heparin gel following sensitization by subcutaneous heparin administration. *Contact Dermatol* 1995; 33: 135-6.
 27. Sivakumaran M, Ghosh K, Munks R, Gelsthorpe K, et al. Delayed cutaneous reaction to unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid. *Br J Haematol* 1994; 86: 893-4.
 28. Sivakumaran M, Ghosh K. Cutaneous reaction to low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol* 2002; 117: 257.
 29. Grassegger A, Fritsch P, Reider N. Delayed-type hypersensitivity and cross-reactivity to heparins and danaparoid: a prospective study. *Dermatol Surg* Estatus 2001; 27: 47-52.
 30. Mora A, Belchi J, Contreras L, Rubio G. Delayed-type hypersensitivity skin reactions to low molecular weight heparins in a pregnant woman. *Contact Dermatol* 2002; 47: 177-8.
 31. Martin L, Machet L, Gironet N, Pouplard C, et al. Eczematous plaques related to unfractionated and low-molecular-weight heparins: cross reaction with danaparoid but not with desirudin. *Contact Dermatol* 2000; 42: 295.
 32. Dacosta A, Mismetti P, Buchmuller A, Guy C, et al. Hypereosinophilia and cutaneous lesions caused by low-molecular-weight heparin. *Presse Med* 1994; 23: 1540.
 33. Greiner D, Schofer H. Allergic drug exanthema to heparin. Cutaneous reactions to high molecular and fractionated heparin. *Hautarzt* 1994; 45: 569-72.
 34. Gonzalo Garijo MA, Revenga Arranz F. Type IV hypersensitivity to subcutaneous heparin: a new case. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 388-91.
 35. Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, et al. Cutaneous delayed hypersensitivity reactions to heparins and heparinoids. *Ann Dermatol Venérel* 2001; 128: 25-30.
 36. 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 Dermatol* 2002; 4: 244-5.
 37. Koch P, Hindi S, Landwehr D. Delayed allergic skin reactions due to subcutaneous heparin-calcium, enoxaprin-sodium, pentosan polysulfate and acute skin lesions from systemic sodium-heparin. *Contact dermatol* 1996; 34: 156.
 38. Mendez J, Sanchis ME, de la Fuente R, Stolle R, et al. Delayed-type hypersensitivity to subcutaneous enoxaparin. *Allergy* 1998; 53: 999-1003.
 39. Moreau A, Domp Martin A, Esnault P. Delayed hypersensitivity at the injection sites of a low molecular weight heparin. *Contact Dermatol* 1996; 34: 31-4.
 40. Cabañas R, Caballero MT, López-Serrano MC, Diaz R, et al. Delayed hypersensitivity to enoxaparin. *Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 383-4.
 41. Enrique E, Alijotas J, Cisteró A, San Miguel M, et al. Pacht-test positivity in cutaneous reactions to enoxaparin. *Contact Dermatol* 2000; 42: 43.
 42. Córdoba A, Bueno MI, Monterrubio J, Corcho G. Reacción de hipersensibilidad cutánea por enoxaparina. *Med Clin* 2001; 117: 50.
 43. Harrison SJ, Rafferty I, McColl MD. Management of heparin allergy during pregnancy with danaparoid. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 157-9.
 44. Kim KH, Lynfield Y. Enoxaparin-induced generalized exanthem. *Cutis* 2003; 72: 57-60.
 45. 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* 1995; 132: 461-3.
 46. Schiffner R, Gläbl 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 heparins and heparinoids. *Contact dermatol* 2000; 42: 49.
 47. Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Weihsrauch J, Kreig T, et al. Calcinosis of the cutis and subcutis: An unusual nonimmunologic adverse reaction to subcutaneous injections of low-molecular-weight calcium-containing heparins. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 210-4.
 48. Bosh A, Las heras G, Martín E, Oller G. Skin reaction with low molecular weight heparins. *Br J Haematol* 1993; 85: 637.
 49. Smith KJ, Rosario-Collazo J, Skelton H. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to hirudin. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1585-7.