

2017-2018

Autora: María Amores Alguacil

Tutora: Rosa Giménez García

Grado en Medicina



Universidad de Valladolid

**[TOXICODERMIS POR
ANTIDIABÉTICOS ORALES.
REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA.]**

Resumen:

La diabetes es una enfermedad muy prevalente debida al envejecimiento de la población, al aumento de la obesidad y el sedentarismo; se considera la epidemia del siglo XXI. En el año 2025 se calcula que habrá en el mundo 300 millones de diabéticos. En nuestro país se ha demostrado un aumento del consumo de antidiabéticos orales del 56,1% desde el año 2.000 al 2.014. Cabe destacar que la metformina es el hipoglucemiante oral más usado en términos absolutos, pero han aparecido fármacos nuevos, como los inhibidores de la DPP-4, cuyo consumo se ha incrementado en los últimos años.

Existen muy pocos estudios sobre toxicodermias inducidas por hipoglucemiantes orales. Por este motivo nos ha parecido interesante realizar una puesta al día del tratamiento de la diabetes y una revisión de las publicaciones sobre toxicodermias inducidas por este grupo de medicamentos.

En general, las toxicodermias descritas asociadas al uso de antidiabéticos orales son muy poco frecuentes, de presentación clínica variable, y no suelen ser de carácter grave. Sin embargo hay que señalar el aumento creciente de publicaciones referidas a casos de enfermedades ampollosas autoinmunes inducidas por los inhibidores de DPP-4.

1. Introducción

1.1 La diabetes y toxicodermias

1.1.1 Toxicodermias: definición, diagnóstico y tratamiento.

2. Objetivos

3. Materiales y método

4. Resultados

4.1 Definición diabetes y diagnóstico

4.1.1. Tratamiento: Antidiabéticos orales

A. Antidiabéticos orales clásicos

- i. Biguanidas
- ii. Sulfonilureas
- iii. Meglitinidas
- iv. Tiazolidindionas
- v. Inhibidores de la alfa-glucosidasa

B. Antidiabéticos orales efecto incretina

- i. Inhibidores de la DPP-4
- ii. Agonistas de los receptores GLP-1

C. Inhibidores de SGLT-2

4.2. Revisión toxicodermias por antidiabéticos orales

- A. Toxicodermias por biguanidas
- B. Toxicodermias por sulfonilureas
- C. Toxicodermias por meglitinidas
- D. Toxicodermias por tiazolidindionas
- E. Toxicodermias por inhibidores de la alfa-glucosidasa
- F. Toxicodermias por inhibidores de la DPP-4
- G. Toxicodermias por agonistas de los receptores GLP-1 y por inhibidores de SGLT-2

5. Conclusiones

6. Bibliografía

1. Introducción

1.1. La diabetes es considerada la epidemia del siglo XXI. En el año 2025 se calcula que habrá en el mundo 300 millones de diabéticos, una enfermedad muy prevalente debida al envejecimiento de la población, al aumento de la obesidad y el sedentarismo. Es una enfermedad que da complicaciones a largo plazo en prácticamente todos los sistemas del cuerpo y su tratamiento produce muchos efectos secundarios a veces con muy poca incidencia y raros, como es el caso de las toxicodermias. (1)

1.1.1. Las **toxicodermias** son dermatosis que afectan tanto a la piel como a las mucosas y anejos, debidas al efecto nocivo del uso de ciertos fármacos. Las manifestaciones mucocutáneas son el efecto secundario más común (25-30%) en el tratamiento farmacológico siendo principalmente tras el uso de antibióticos, analgésicos/AINES y anticomiciales. Estas se ven influenciadas por la predisposición genética, alteraciones del metabolismo detoxificador del organismo y alteraciones en el sistema inmune. Las toxicodermias se clasifican en reacciones inmunológicas (mediadas por mecanismos de hipersensibilidad I y IV) y no inmunológicas (sobredosis, interacciones o acumulación). En cuanto a las manifestaciones clínicas es posible que se imite cualquier patrón de las dermatosis. Por orden de frecuencia los más frecuentes son los exantemas (60%), eritema fijo pigmentario, la urticaria y el angioedema, las erupciones acneiformes, las vasculitis, la enfermedad del suero, el complejo síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, el síndrome de hipersensibilidad y la eritrodermia. El **pronóstico** es generalmente benigno, aunque una tercera parte de los casos requieren ingreso hospitalario. (1-4) El **diagnóstico** de estas es potencialmente clínico, requiriendo la caracterización precisa del tipo de reacción. Es necesario evaluar signos y síntomas como la fiebre, faringitis, etc. y estudiar la presencia de alteraciones sistémicas. Ante la sospecha de una reacción adversa debida a fármacos se pueden usar algunas herramientas de diagnóstico como es el caso de la escala de Naranjo para evaluar la causa de una reacción medicamentosa adversa en la que una puntuación de más de 9 se corresponde con una etiología

probada o definitiva, probable si es 5-8, entre 1-4 poco probable y 0 improbable. (5) La biopsia de piel debe tenerse en cuenta en casos dudosos o en los que el pronóstico pueda ser grave. No hay ningún patrón concreto para la evaluación del proceso pero tenemos en cuenta ciertos parámetros como son el tiempo de exposición al fármaco y el tiempo de latencia hasta el comienzo del cuadro, la recurrencia o falta de esta, la prueba de reintroducción, los antecedentes de reacciones similares o informes previos de reacciones ante el mismo fármaco y el tratamiento de base para valorar posibles interacciones. (3)

En cuanto al **tratamiento**, generalmente es de resolución espontánea tras la eliminación del fármaco en cuestión, aunque en segunda línea se usan antihistamínicos sistémicos o corticoesteroides tópicos y como última opción, en los casos más graves, corticoesteroides sistémicos. (4)

Se ha demostrado un aumento del consumo de antidiabéticos orales en nuestro medio. Las toxicodermias por antidiabéticos orales son poco frecuentes y existen poca bibliografía al respecto por lo que nos parece importante la revisión de dicho tema.

2. Objetivos

2.1. Puesta al día del tratamiento de la diabetes mellitus II, centrándonos en los antidiabéticos orales.

2.2. Revisión de las toxicodermias o reacciones cutáneas inducidas por los fármacos del grupo antidiabéticos orales.

3. Material y métodos

Para la realización de este trabajo se han llevado a cabo dos tipos de revisiones bibliográficas, una primera puesta al día del tratamiento de la diabetes mellitus II y una segunda de todos los artículos publicados, relacionados con posibles toxicodermias tras el consumo de un antidiabético oral. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos en varias

fuentes documentales y una posterior selección de los que mayor interés suscitaban mediante una lectura crítica sistemática.

Se recabó la información de bases de datos científicas como son Medline, Pubmed, Scielo, Google Scholar y MEDES. La búsqueda se basó en términos como “diabetes”, “antidiabéticos orales”, “hypoglycemiants”, “anti-diabetics drugs”, “cutaneous drug reaction”, “rash”, “dermatitis”, casos de “toxicodermias”, más específicamente de “toxicodermias por antidiabéticos orales” y los nombres de los fármacos documentados, tanto en castellano como en inglés. Como criterio de inclusión tomamos todo artículo que verse sobre un caso clínico de una posible toxicodermia tras el consumo de un antidiabético oral, sin límite de fecha ni de lenguaje.

4. Resultados

4.1. La **diabetes** es una enfermedad metabólica crónica e irreversible caracterizada por elevadas cifras de glucosa en sangre, dos valores de HbA1c > 6,5% o un valor glucémico > 126 en ayunas más uno de hemoglobina glicosilada en dos ocasiones distintas, son diagnósticos. Según su fisiopatología encontramos dos tipos de esta enfermedad, la **diabetes tipo I**, menos frecuente, es de curso autoinmune (tipo I-A; tipo I-b idiopática) por lo que es independiente de la obesidad, determinada genéticamente por un proceso de destrucción de las células betaproductoras del páncreas produciéndose un defecto habitualmente absoluto de la insulina; su inicio es una población más joven que se encuentra entre los 2 y los 30 años y está relacionada tanto con la influencia de agentes exógenos tanto como del sistema HLA en especial los genes DQA y B. En esta investigación nos centraremos en la **diabetes tipo II** o diabetes mellitus (DM) mucho más frecuente que la anterior, se caracteriza por un déficit relativo de insulina en relación con las necesidades, pero no inexistente; se da en pacientes obesos principalmente y aumenta con la edad por lo que se ve afectada por el régimen de vida.(1)

4.1.1. En cuanto al **tratamiento de la diabetes tipo II**, debe ser individualizado según los factores de riesgo del individuo por lo que aparte del primer

escalón basado en una dieta estricta y una rutina de actividad física, se dispone de un amplio repertorio de fármacos. Nos basamos en la HbA1c (hemoglobina glicosilada) para elegir el tratamiento farmacológico según sea $< \text{ó} > 7,5\%$ ó $>9\%$. Si la HbA1c es $<7,5\%$ la primera opción de tratamiento sería la **monoterapia** con un antidiabético oral y basándonos en la evolución de la enfermedad se conjugarían las distintas opciones terapéuticas. Los antidiabéticos orales se dividen en dos grandes grupos que son los clásicos (biguanidas, sulfonilureas, meglitinidas, TZDs y los inhibidores de la alfa-glucosidasa) y los de efecto incretina (inhibidores de la DPP-4 y agonistas de los receptores GLP-1).(6)

A. Antidiabéticos clásicos

- i. Las **biguanidas** (activan la AMP quinasa) constituyen el grupo terapéutico de primera elección, se destaca la metformina que actúa disminuyendo la resistencia a la insulina y, de este modo, la producción hepática de glucosa, por lo que, las hipoglucemias son infrecuentes y muestra una gran eficacia ante una hemoglobina glicosilada alta además de minimizar el riesgo de evento cardiovascular. Con su uso se desarrollan efectos secundarios muy comunes como son las alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas...), déficit de vitamina B12 y tiene ciertas contraindicaciones como la acidosis, deshidratación e insuficiencia renal. No están indicadas en el embarazo. Cuando se asocian intolerancias o están contraindicadas las biguanidas pasamos a otros fármacos según el estado del paciente y sus necesidades. (7)
- ii. Dentro de los clásicos se encuentran las **sulfonilureas**, se clasifican en tres generaciones perteneciendo a la primera la clorpropamida y la tolbutamida, en la segunda están la glicazida, la glibenclamida y la glipizida y en la tercera la glimepirida. Actúan cerrando los canales K-ATP dependientes de las células betapancreáticas aumentando la insulina en un nivel constante (por lo que es imprescindible una mínima reserva de esta) y con las mismas ventajas que las biguanidas aunque presentan un alto riesgo de producir hipoglucemias debido al incremento de los valores de insulina. Están contraindicadas en el embarazo y en la diabetes tipo I. (7,8)

- iii. Con el mismo mecanismo de acción actúan las **meglitinidas** (repaglinida y nateglinida), por lo que hay que tener mucho cuidado con las consiguientes hipoglucemias. Están indicadas en la insuficiencia renal.(7,9)
- iv. Las **tiazolidindionas (TZDs)** o *glitazonas*, indicadas en caso de insuficiencia renal, como la pioglitazona que aumenta la sensibilidad a la insulina y destaca por las pocas hipoglucemias registradas ya que disminuye la resistencia a la insulina aunque conlleva a veces un aumento de peso y edemas. Está contraindicada en pacientes osteoporóticos.(7)
- v. Por último, dentro de los fármacos clásicos nombramos a los **inhibidores de la alfa glucosidasa**, que son la acarbosa y el miglitol. Están prácticamente en desuso ya que impiden la fragmentación de los disacáridos dando problemas intestinales. (7)

B. Fármacos efecto incretina

- i. Los **inhibidores de la dipeptidil peptidasa (inhibidores de la DPP-4)** como la vildagliptina, anagliptina, linagliptina y la saxagliptina que aumentan las incretinas postprandiales elevando la insulina y disminuyendo el glucagón. Tienen buen perfil de tolerancia. (7,10,11)
- ii. En segundo lugar nombramos a los **agonistas de los receptores de GLP-1 (glucagón-like peptide-1)** como el exenatida que actúan como incretinas, aumentando la secreción de insulina (por lo que depende de la glucosa), disminuye la secreción de glucagón y aumenta la saciedad por el enlentecimiento del vaciado gástrico ayudando a disminuir el peso, causando pocas hipoglucemias; en cuanto a las desventajas además de su alto precio tiene como efectos secundarios más comunes las molestias gastrointestinales. Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca y una hiperplasia de las células parafoliculares del tiroides. (7,10,12)

C. Por último sin clasificarse en nada de lo apelado anteriormente, se encuentran los inhibidores de **SGLT2 (sodium-glucose-co-transporter-2)** **inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 o glifocinas**. Comercializadas en España desde 2014, tienen un mecanismo de acción diferente incrementando la eliminación renal, son glucosúricos. La empagliflozina es la más común cuya acción principal es bloquear la reabsorción de glucosa en el riñón, indicada en pacientes hipertensos por su colaboración en la disminución de la presión arterial y otros riesgos

cardiovasculares; debido a la acción fisiología tan característica se pueden producir repetidas infecciones genitourinarias y poliuria entre otros problemas renales y hemostáticos, como la cetoacidosis. (7,10,13)

Si la monoterapia no fuera suficiente (HbA1c <7,5%) pasaríamos a la segunda línea de tratamiento que sería una **terapia dual** en la que asociamos la metformina a un segundo fármaco o una **triple terapia** si HbA1c >9%, en el caso en el que asociara síntomas se trataría con el último escalón del algoritmo que es la adición de **insulina**. (11,12)

En el último estudio publicado por el Ministerio de Sanidad, Asuntos sociales e Igualdad sobre la incidencia de utilización de los antidiabéticos orales se detalla un **aumento del consumo** de antidiabéticos orales del 56,1% desde el año 2.000 al 2.014. Cabe destacar que la metformina es el hipoglucemiante oral más usado en términos absolutos y el más consumido en 2014, se ha demostrado un descenso del uso de las sulfonilureas desde 2003 y el uso de los inhibidores de la DPP-4 muestra un ligero aumento a partir de 2008. (14)

4.2 Realizamos una revisión bibliográfica de las reacciones cutáneas producidas por los antidiabéticos orales ya comentados.

A. Dentro del grupo de las biguanidas, la **metformina**, como era de esperar, es el fármaco que hasta el momento más toxicodermias documenta debido a que es el más utilizado. A continuación catalogamos por orden cronológico las siguientes publicaciones, destacando, la única revisión bibliográfica encontrada sobre la alergia a la metformina (15) que además aporta el caso de una señora de 35 años que presenta una púrpura palpable cerca de la zona inguinal tras una semana de tratamiento con metformina 1000 mg/ día tras el diagnóstico de diabetes mellitus II, desapareciendo a las dos semanas de haberlo abandonado. Concluyen que las reacciones farmacológicas por metformina son raras siendo las más comunes la vasculitis leucocitoclástica y la psoriasis.

Nos remontamos a agosto de 1986 para documentar el primer caso de vasculitis leucocitoclástica junto a *pneumonitis* asociada a metformina. Cataloga a una paciente de 59 años que presenta unas erupciones purpúricas hemorrágicas en piernas, muslos, nalgas y abdomen. Diagnosticada de DM II seguía una pauta de glibenclamida 10mg / día y en los 4 meses anteriores a la reacción se le añadió metformina 100g/día. Se le realizó una biopsia del muslo

y pruebas de inmunofluorescencia que no evidenciaron afectación autoinmune por lo que se decidió cambiar la pauta terapéutica a insulina. Al reintroducir la metformina recidivó la patología.(16)

En 1997 encontramos el segundo artículo que trata de una paciente de 65 años tratada de DM II con glibenclamida en los 5 últimos años, a la que le aparece unas erupciones cutáneas coincidiendo con la adición de metformina a su tratamiento previo. La biopsia confirmó la existencia de liquen plano y las pruebas analíticas fueron normales. Se realizaron test de inmunofluorescencia para ambos fármacos siendo positivo en la metformina. La pauta se llevó a cabo por la asociación temporal sin una evidencia clara que luego fue demostrada por la inmunofluorescencia.(17)

El tercer caso que encontramos versa sobre una paciente de 18 años diagnosticada de diabetes tipo II que presenta un cuadro de erupciones psoriasiformes coincidiendo con el inicio de dicho fármaco (850mg/día). La exploración física y la biopsia eran sugestivas de psoriasis. Dió positivo el test de reintroducción. Se declaró como el primer caso documentado cuyo diagnóstico es psoriasis por la toma de metformina.(18)

En 2004 se recogió un eritema multiforme en una mujer de 58 años tras presentarse en urgencias por la aparición súbita de este tras comenzar con el uso de metformina 500mg dos veces al día. Este desapareció a las dos semanas tras el cese del fármaco y la aplicación de difenhidramina y calamina tópica. Se llegó a la conclusión de la etiología mediante el uso de la escala de Naranjo. (19)

Se ha descrito el caso de una paciente de 33 años que desarrolló una púrpura palpable al quinto día de autoadministrarse metformina (850mg/día). Se realizaron estudios analíticos dando todos los valores normales y una biopsia declarativa de vasculitis leucocitoclástica. Se le trató con antisépticos tópicos y se le retiró la metformina desapareciendo el cuadro totalmente a las 3 semanas, durante los 3 siguientes meses no presentó más síntomas. (20)

En 2012 se documentó el primer caso de pseudoporfiria asociada al medicamento. (21) Se trataba del caso de una paciente de 71 años diabética con antecedentes de cáncer de piel no melanoma y melanoma. El examen dio negativo para el diagnóstico diferencial respecto a la porfiria cutánea tarda que cursa con lesiones muy similares. Refiere que el único tratamiento que lleva a

cabo es de metformina oral. El cuadro mejoró con la suspensión de la medicación, por estos motivos se llegó a la conclusión de una reacción farmacológica.

En 2014 se reflejó el caso de una paciente de 29 años (22) que presentó un rash cutáneo facial en forma de alas de mariposa. En su historia cuenta con alergia a la penicilina y en 2012 se le diagnostica de intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipotiroidismo subclínico por lo que se le pauta metformina 500mg/12h más levotiroxina 50 mg/día. El dermatólogo que le asistió, la diagnosticó de rosácea, tratándola sin beneficio alguno; acudió a un segundo dermatólogo que le propuso tratamiento para un probable lupus cutáneo con el mismo resultado. Un nuevo dermatólogo la trató por intoxicación mixoedematosa de base tiroidea durante un mes que fue mejorando hasta que acabó el tratamiento y resurgieron los síntomas. En Diciembre de ese mismo año se dió cuenta que mejoraba cuando olvidaba la medicación por lo que se le mandó dejarla bajo observación y se llegó a la conclusión tras la reintroducción de metformina que era la causante basándose en la escala Naranjo con una probabilidad 7 de 10.

Más recientemente encontramos a una paciente de 56 años con DM II que se automedicó con metformina para perder peso. Debido a la glucemia tan descontrolada que tenía (HbA1c 12,3%) se le estableció una rutina con dosis mayores. Aproximadamente 2 meses después de comenzar el tratamiento desarrolló unas pequeñas pústulas en las palmas de manos y pies, según describe similares a “granos”, por lo que se le rebajó la dosis. A lo largo de la enfermedad estuvo vacilando con distintos tipos de tratamiento antidiabéticos y distintas pautas. Tras numerosos intentos fallidos se le regló insulina más liraglutida y se le denegó por completo la metformina sin volver a presentar otro episodio.(23) Dentro de este artículo encontramos otro caso documentado (24) que versa sobre una paciente de 41 años que presenta un eritema multiforme también asociado al uso del antidiabético respaldada por la Escala de Naranjo con una puntuación 8 de 10.

El último artículo encontrado data de 2017 en el que un varón de 86 años desarrolló manifestaciones cutáneas por una linfocitosis hemofagocigótica debida al reciente uso de metformina en su pauta terapéutica. (25)

Biguanidas

Metformina

Púrpura trombocitopénica

Vasculitis leucocitoclástica (2)

Liquen plano

Psoriasis

Eritema Multiforme (2)

Pseudoporfiria

Eritema facial

Lesiones sin diagnóstico

Exantema fijo medicamentoso

B. El segundo grupo a estudio es el de las **sulfonilureas** de las cuales hemos encontrado pocos casos.

Un artículo manifiesta que la mayoría de las reacciones cutáneas se deben a la primera generación de sulfonilureas (clorpromacina sobre todo), describiendo lesiones maculopapulosas como las más frecuentes. Entre un 10%-30% se asocian al consumo de alcohol, desapareciendo los síntomas a los 15 minutos. Hace mención a un caso con el consumo de glimepirida.(26)

El primer caso documentado fecha en 1962 en el que se relata como una mujer de 55 años tuvo un cuadro de dermatitis facial como consecuencia de consumir tolbutamida para controlar la diabetes. Se le pautó clorpropamida, debutando con un brote de dermatitis herpetiforme tras una jornada bajo el sol. Tras eliminar todo tratamiento relacionado con las sulfamidas no volvió a presentar un cuadro similar. (27)

En 2003, un varón de 67 años presentó unas erupciones asociadas a liquen plano tras el consumo durante 3 meses de glimepirida. Como antecedentes había presentado episodios anteriores tras el consumo de atorvastatina, metformina y halopurinol. (28)

Se describe en 2010 el caso de un varón de 58 años que presentó un liquen plano biopsiado tras tratarse con clorpropamida 100 mg/día y atenolol 50 mg/día por lo que se le pautó fluoquinolona 0,1% en gel junto a la supresión del tratamiento remitiendo el cuadro sin recidiva alguna. (29)

Un tercer artículo habla de un paciente varón de 52 años afecto de DM II tratado hasta la fecha de la reacción (Octubre del 2011) con metformina, coincidiendo con la adición de glimepirida al tratamiento. Se trataba de la aparición de liquen plano oral diagnosticado mediante biopsia. Se confirmó la RAM mediante la abolición del fármaco y un nuevo episodio por su reintroducción. (30)

Sulfonilureas	
<i>Tolbutamida</i>	Dermatitis herpetiforme
<i>Glimepirida</i>	Liquen plano (2)
<i>Clorpropamida</i>	Dermatitis
	Liquen plano

C. Respecto a las **meglitinidas** encontramos solamente un artículo español de 2011 en el que presentan el caso de un varón de 61 años con hipersensibilidad a la repaglinida. Al paciente, diabético en tratamiento hasta la fecha con metformina, se le añadió repaglinida, presentando a los 5 días un rash máculo-papular. Tras las correspondientes pruebas diagnósticas y la secuencia temporal, se concluyó que la reacción alérgica era consecuencia del último tratamiento pautado.(31)

Meglitinidas	
<i>Repaglinida</i>	Rash maculopapular

D. Respecto a las **tiazolidindionas** no se ha encontrado ningún caso de toxicodermias en relación con su uso.

E. Los **inhibidores de las alfaglucosidasas** adquieren una discreta importancia con cuatro casos referenciados.

La primera evidencia data de 1999, tratándose de un paciente de 58 años que tras 13 días consumiendo acarbosa 300 mg, desarrolló un eritema multiforme eosinofílico. Se le realizó un test de provocación con el fármaco para confirmar la reacción medicamentosa. (32)

También se ha constatado dos casos de exantema pustuloso generalizado entre 2003 y 2008. El primer caso es un varón de 48 años que desarrolló el cuadro tras dos días de consumo de acarbosa y que remitió a la semana al no haber continuado el consumo. (33) El segundo caso es un diagnóstico de presunción en una mujer de 38 años tras un tratamiento extenso para la pérdida de peso de acarbosa acompañada de cafeína, fenilpropanolamina, gemfibrozil y flurbiprofeno.(34)

Inhibidores de la alfaglucosidasa	
<i>Acarbosa</i>	Eritema multiforme eosinofílico Exantema pustuloso generalizado

F. En cuanto al grupo de los **inhibidores de DPP-4**, encontramos el mayor número de incidencias.

El primer artículo data de 2011 en el que se recogen los casos de dos pacientes, una mujer de 59 años y un hombre de 67 años. Ambos seguían un tratamiento desde hace años con metformina por padecer de DM II, ante el descontrol de la enfermedad se les añadió en el último mes vildagliptina a la pauta. Coincidiendo con la adición del medicamento, desarrollaron un penfigoide ampolloso por lo que se dedujo junto a la mejoría del cuadro al retirar el fármaco que era debido a este. La mujer necesitó 0,5 mg/kg de metilprednisolona para la remisión total del brote. Como ambos pacientes continuaron con su tratamiento de base, se asocia a la vildagliptina todo el

proceso y no a la conjunción de ambos medicamentos como comentan otros artículos. (35)

En 2012 recogen en Grecia que de nueve nuevos casos de penfigoide ampolloso, seis eran diabéticos, cinco de ellos tratados con vildagliptina más metformina. A todos les desapareció el cuadro al suspender el tratamiento. (36)

En 2013 se documenta el caso de un varón de 61 años que presenta un cuadro de prurito durante los últimos dos meses exarcebándose en las tres últimas semanas coincidiendo con la aparición de un penfigoide ampolloso. El paciente lo achaca al comienzo de su tratamiento con la combinación vildagliptina + metformina, finalizando con la suspensión de este.(37)

En 2014 recogen en un estudio todos los artículos registrados hasta la fecha a propósito de un caso. Se trata de un paciente de 70 años diabético, al que se le diagnóstico de penfigoide ampolloso mediante biopsia. Tras una intensa anamnesis y siguiendo la escala de Naranjo llegaron a la conclusión que se debía al uso en el último año de sitagliptina. Se le retiró el fármaco además de que se le trató con corticoides tanto de manera oral como i.v. (38)

En 2015 se exponen tres casos en el mismo hospital de penfigoide ampolloso, asociados temporalmente al uso de estos inhibidores el primero relacionado con linagliptina y otros dos a la conjunción de vildagliptina + metformina. El primer paciente es un varón de 82 años que acudió a urgencias por un brote de pénfigo bulloso grave que afectó hasta la laringe, tras varias pruebas diagnósticas y la revisión de la medicación se llegó a la conclusión de que la linagliptina, con tan sólo 45 días de tratamiento, era la causa del episodio. Tras el hecho, se estudió a los 15 pacientes que padecían de penfigoide bulloso, encontrándose con otros dos casos que podían estar relacionados con el consumo de inhibidores de DPP-4, ambos en tratamiento con vildagliptina+metformina; una mujer de 77 años con asociación temporal de la reacción a la que no se le pudo hacer un seguimiento y una mujer de 72 años que además al cambiarle el fármaco remitió su enfermedad. El artículo además aporta una tabla en la que recoge los 17 casos conocidos hasta la fecha de penfigoide ampolloso asociado al consumo de inhibidores de DPP-4. (39)

El mismo año, se publicó otro artículo con tres casos de penfigoide ampolloso en pacientes tratados con vildagliptina. El primer caso es una mujer de 86 años que presentó el episodio tras un mes de tratamiento junto a la metformina, le

remitió tras administrarle clobetasol 0,5% resurgiendo a los tres meses, por lo que se decidió suspender la vildagliptina. El segundo caso es un varón de 79 años que no desarrolló la patología hasta 37 meses después de empezar una pauta de glicazida, vildagliptina y metformina. Respondió a clobetasol 0,5 % pero recidivó a los 3 meses siendo absoluta la remisión al eliminar la gliptina. El último caso es una mujer de 77 años tras 26 meses de tratamiento con glicazida y vildagliptina, obtuvo muy buena respuesta tras la suspensión de la gliptina y la introducción de clobetasol 0,5%.(40)

Otra de las toxicodermias inducidas por este grupo de fármacos es el exantema fijo medicamentoso producido por el uso de sitagliptina en una paciente de 46 años con una diabetes de 3 años de evolución. Se llegó al diagnóstico tras una provocación oral positiva y una puntuación de 6 en la escala de Naranjo. Se cambió la pauta por glimepirida además del uso de prednisolona para la exacerbación. Es el primer y único caso encontrado en la literatura.(41)

En 2016 se recogen otros dos casos de penfigoide ampolloso en pacientes tratados con linagliptina. El primero es un varón de 60 años con psoriasis de base que al dejar el fármaco que llevaba tomando cuatro meses tuvo una remisión completa del cuadro. El segundo es una mujer de 70 años que también mejoró al suspender el tratamiento. A ambos se le pautó a mayores propionato de clobetasol al 0,05%. (42)

Tras la alta incidencia de penfigoide ampolloso asociada al consumo de inhibidores de DPP-4, en 2016, el centro regional de farmacovigilancia francesa del Norte-Paso de Calais realizó un estudio en de la asociación entre la enfermedad y el uso de estos fármacos. Se realizó entre abril de 2008 y agosto de 2014, fecha en la que se notificó 217.331 toxicodermias de las cuales 1297 fueron causadas por inhibidores DPP-4. De estas últimas, 42 fueron penfigoide ampolloso, 31 debidas a vildagliptina, 10 causadas por sitagliptina y 1 caso de saxagliptina. Se concluyó que era muy alto el riesgo de padecer penfigoide ampolloso tras la exposición a inhibidores DPP-4, más específicamente a vildagliptina. (43)

En 2017 a raíz del último estudio y a propósito de un caso surge un pequeño artículo que reúne las teorías que apoyan la relación entre los inhibidores DPP-4 y el penfigoide ampolloso. Añade el caso de una mujer de 73 años con un penfigoide ampolloso de dos semanas de evolución, pluripatológica, que había

estado bajo tratamiento con metformina, repaglinida, amlodipino, besilato, hidroclorotiazida/olmesartán, ácido acetilsalicílico y fluoxetina, a la que fue añadida linagliptina 5 meses antes de la patología dermatológica. Al ingreso se le sustituyó la pauta de la diabetes por insulina, remitiendo el cuadro junto a la administración de metilprednisolona i.v. por lo que, teniendo en cuenta la asociación fármaco-enfermedad ya conocida, se determinó la eliminación permanente de linagliptina y la consiguiente remisión total del cuadro. (44)

Se argumenta el posible mecanismo de este hecho, en el que se deduce que hay una gran predisposición genética en los pacientes; el mecanismo de los inhibidores DPP-4 modificaría la respuesta inmune de tal manera que habría una activación eosinofílica mediada por la eotaxina-1/CCL11 que formarían las ampollas. Ya que las DPP-4 contribuyen a la formación de citoquinas, la diferenciación tisular y el metabolismo del colágeno.(44)

Encontramos otro artículo en el British Journal of Dermatology en el que publican los hallazgos de los estudios realizados a una paciente diagnosticada de penfigoide ampolloso debido al uso de linagliptina, en el que obtienen la conclusión de que el mecanismo de producción de este tipo de pénfigo puede tener una patogenia distinta a la del pénfigo ampolloso (anticuerpos contra BP180 y/o BP230 que son estructuras de los hemidesmosomas) por el hecho de haber encontrado epítomos distintos a los esperados sin la porción PB180. (45)

Recientemente han reportado cinco casos en Japón de penfigoide ampolloso asociado al consumo de distintos inhibidores de DPP-4, cuyo tratamiento fue la remisión del fármaco causal y la administración de corticoides orales e inmunoglobulinas i.v. El primer caso es un varón de 81 años tratado con linagliptina 9 meses antes del cuadro, el segundo caso es una mujer de 86 años consumidora de linagliptina durante 9 meses, el tercer caso es una mujer de 83 años tratada con linagliptina durante 10 meses, el cuarto caso es una mujer de 86 años que estuvo tomando durante 6 meses vildagliptina y por último un varón de 63 tratado con anagliptina durante 5 meses. (46)

El último estudio publicado por autores españoles registra a 8 pacientes de penfigoide ampolloso asociado al tratamiento con inhibidores de la DPP-4; 5 consumidores de vildagliptina, 2 consumidores de linagliptina y 1 consumidor

de sitagliptina. Concluyen que 6 de los 8 enfermos son de fenotipo inflamatorio, siendo el ELISA positivo para BP180 (dominio NC16A).(47)

Inhibidores de DPP-4	
<i>Vildagliptina</i>	Penfigoide bulloso (7)
<i>Vildagliptina + Metformina</i>	Penfigoide bulloso (11)
<i>Linagliptina</i>	Penfigoide bulloso (8)
	Psoriasis (2)
<i>Sitagliptina</i>	Exantema fijo
	Penfigoide bulloso
<i>Anagliptina</i>	Penfigoide bulloso

G. No se ha encontrado toxicodermia alguna causada por el uso de los **agonistas de los receptores de GLP-1**.

H. Por último, encontramos una revisión del tratamiento de la diabetes que reseña la incidencia de *micosis genital* debida al uso de los **inhibidores de SGLT2**, debido a la glucosuria que genera. (6)

5. Conclusiones

- ✓ No hemos encontrado ningún artículo de revisión sobre toxicodermias por antidiabéticos orales (AO) en la literatura científica, por lo que se considera la primera revisión hasta la fecha.
- ✓ El consumo de AO ha aumentado considerablemente en los últimos años a favor de la metformina y los inhibidores de la DPP-4 debido a que la diabetes es una de las enfermedades más prevalentes actualmente en el mundo.
- ✓ En comparación con el alto consumo de AO, se observa una baja incidencia de toxicodermias, encontrando 50 casos en la literatura.
- ✓ Las toxicodermias recogidas presentan una clínica variada y en general una escasa gravedad aunque hemos encontrado casos que revisten cierta seriedad.
- ✓ La metformina es el fármaco más usado en términos absolutos y el que más diversidad de clínica produce.

- ✓ Los inhibidores de la DPP-4 son el grupo farmacológico que mayor número de incidencias publicadas presenta y las más graves, siendo enfermedades ampollosas autoinmunes en su mayoría.

6. Bibliografía

1. Sabán Ruiz J. La diabetes mellitus como enfermedad sistémica. Introducción. En: Control global del riesgo cardiometabólico. 1^o. Madrid: Díaz de Santos; 2009. p. 303-5.
2. Lluís Puig Sanz. Toxicodermias, dermatosis facticias y úlceras de diversas etiologías. En: Dermatología clínica + StudentConsult en español. 4^a. Elsevier España; 2014. p. 119-30.
3. Shear NH, Sandra R. Knowles, Lori Shapiro. Reacciones cutáneas a los fármacos. En: Dermatología en Medicina General Fitzpatrick. 7^a. Buenos Aires: Médica Panamericana S.A.; 2009. p. 355-61.
4. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):75-86.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
6. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol.* 2017;8:6.
7. Carramiñana Barrera FC. Papel de los hipoglucemiantes orales clásicos en el tratamiento actual. *SEMERGEN - Med Fam.* 2014;40:9-15.
8. Leonard CE, Han X, Brensinger CM, Bilker WB, Cardillo S, Flory JH, et al. Comparative risk of serious hypoglycemia with oral antidiabetic monotherapy: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(1):9-18.
9. Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2012;72(2):249-72.

10. López Simarro F. Fármacos incretín miméticos: posicionamiento terapéutico. SEMERGEN - Med Fam. 2014;40:25-33.
11. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. Am J Cardiol. 2017;120(1S):4-16.
12. G. Van den Berghe, P. Wouters, C. Verwaest, F. Weekers, F. Bruyninckx, M. Schetz. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359-67.
13. Mediavilla Bravo JJ. Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. SEMERGEN - Med Fam. 2014;40:34-40.
14. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad); 2015. Report No.: U/AN/V1/03092015.
15. Wiwanitkit V. Metformin allergy. Indian J Pharmacol. 2011;43(2):216-7.
16. Klapholz L, Leitersdorf E, Weinrauch L. Leucocytoclastic vasculitis and pneumonitis induced by metformin. Br Med J Clin Res Ed. 1986;293(6545):483.
17. Azzam H, Bergman R, Friedman-Birnbaum R. Lichen planus associated with metformin therapy. Dermatol Basel Switz. 1997;194(4):376.
18. Koca R, Altinyazar HC, Yenidünya S, Tekin NS. Psoriasiform drug eruption associated with metformin hydrochloride: a case report. Dermatol Online J. 2003;9(3):11.
19. Burger DE, Goyal S. Erythema multiforme from metformin. Ann Pharmacother. 2004;38(9):1537.
20. Ben Salem C, Hmouda H, Slim R, Denguezli M, Belajouza C, Bouraoui K. Rare case of metformin-induced leukocytoclastic vasculitis. Ann Pharmacother. 2006;40(9):1685-7.
21. Lenfestey A, Friedmann D, Burke WA. Metformin-induced pseudoporphyria. J Drugs Dermatol JDD. 2012;11(11):1272.
22. Mumoli L, Gambardella A, Labate A, Succurro E, De Sarro G, Arturi F, et al. Rosacea-like facial rash related to metformin administration in a young woman. BMC Pharmacol Toxicol. 2014;15:3.
23. Steber CJ, Perkins SL, Harris KB. Metformin-Induced Fixed-Drug Eruption Confirmed by Multiple Exposures. Am J Case Rep. 2016;17:231-4.

24. Monroe JR. What are these lesions that spread from the lips. Fixed drug eruption. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist.* 2010;23(10):14.
25. Ramírez-Bellver JL, Lopez J, Macias E, Fuertes L, Andres I, Alegria V, et al. Metformin-Induced Generalized Fixed Drug Eruption With Cutaneous Hemophagocytosis. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(6):471.
26. Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med.* 2008;75(11):772, 774, 776-7.
27. Hitselberger JF, Fosnaugh RP. Photosensitivity Due to Chlorpropamide. *JAMA.* 1962;180(1):62-3.
28. Noakes R. Lichenoid drug eruption as a result of the recently released sulfonylurea glimepiride. *Australas J Dermatol.* 2003;44(4):302-3.
29. Kaomongkolgit R. Oral lichenoid drug reaction associated with antihypertensive and hypoglycemic drugs. *J Drugs Dermatol JDD.* 2010;9(1):73-5.
30. Hammami S, Ksouda K, Affes H, Sahnoun Z, Zeghal K. Mucosal lichenoid drug reaction associated with glimepiride: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(12):2301-2.
31. Rojas P, Sánchez L, Santos A, Góómez MP, Blanco H, Laguna JJ. Hypersensitivity to repaglinide. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):245-7.
32. Kono T, Hayami M, Kobayashi H, Ishii M, Taniguchi S. Acarbose-induced generalised erythema multiforme. *Lancet Lond Engl.* 1999;354(9176):396-7.
33. Poszepczynska-Guigné E, Viguiet M, Assier H, Pinguier L, Hochedez P, Dubertret L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by drugs with low-digestive absorption: acarbose and nystatin. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(4):439-42.
34. Wu C-S, Chang W-Y, Lan C-CE, Chen G-S, Chiu H-H. Acute generalized exanthematous pustulosis possibly induced by acarbose. *Int J Dermatol.* 2008;47(12):1313-5.
35. Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care.* 2011;34(8):133.
36. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV

- inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012;26(2):249-53.
37. Aouidad I, Fite C, Marinho E, Deschamps L, Crickx B, Descamps V. A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA Dermatol*. 2013;149(2):243-5.
 38. Attaway A, Mersfelder TL, Vaishnav S, Baker JK. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep*. 2014;8(1):24-8.
 39. Mendonça FMI, Martín-Gutierrez FJ, Ríos-Martín JJ, Camacho-Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors - One due to Linagliptin. *Dermatol Basel Switz*. 2016;232(2):249-53.
 40. Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):112-4.
 41. Gupta M, Gupta A. Fixed drug eruption to sitagliptin. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:18.
 42. Haber R, Fayad AM, Stephan F, Obeid G, Tomb R. Bullous Pemphigoid Associated With Linagliptin Treatment. *JAMA Dermatol*. 2016;152(2):224-6.
 43. Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):296-301.
 44. Esposito I, Moretta G, Peris K, De Simone C. Linagliptin-induced bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1467-9.
 45. Sakai A, Shimomura Y, Ansai O, Saito Y, Tomii K, Tsuchida Y, et al. Linagliptin-associated bullous pemphigoid that was most likely caused by IgG autoantibodies against the midportion of BP180. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):541-3.
 46. Yoshiji S, Murakami T, Harashima S, Ko R, Kashima R, Yabe D, et al. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A report of five cases. *J Diabetes Investig*. 2018;9(2):445-7.
 47. García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Int J Dermatol*. 2008.