

CARTA AL DIRECTOR

Linagliptina y penfigoide ampuloso: la historia continúa



Linagliptin and bullous pemphigoid: the story continues

Sr. Director:

Hemos leído con gran interés la carta clínica de Castillo et al. recientemente publicada sobre penfigoide ampuloso (PA) inducido por linagliptina¹ porque hemos detectado otro caso relacionado con el mismo antidiabético y con un perfil clínico muy similar, como se aprecia en la [tabla 1](#).

A raíz de estos casos aislados profundizamos en el tema y descubrimos que el PA se ha relacionado, en mayor o menor grado, con casi todos los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (IDPP-4). Hasta el 30 de junio de 2019 el Sistema Español de Farmacovigilancia había recibido 1300 sospechas de reacciones adversas por IDPP-4, de las cuales 85 fueron notificadas como enfermedades ampulosas y de estas 28 (33%) atribuidas a linagliptina². En un artículo de revisión, García et al.³ encuentran que el IDPP-4 más relacionado con PA es vildagliptina (n=168), seguido de sitagliptina (n=61), linagliptina (n=25) y otras gliptinas (n=12). Por su parte Magdaleno et al.⁴, de 70 pacientes con PA estudian los 31 casos en tratamiento con algún IDPP-4 con la siguiente distribución: 13 por linagliptina, 12 por vildagliptina y 6 por las restantes gliptinas.

Asimismo, Sánchez et al.⁵ describen tres pacientes con PA desencadenado por linagliptina en ancianos diabéticos con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (estadio 4 con albuminuria), planteándose si el deterioro de la función renal –en individuos susceptibles– influye o desencadena la

aparición del cuadro. Nuestro caso también presentaba proteinuria (cociente albúmina/creatinina entre 465-837 mg/g) y en el de Castillo et al. no consta este dato, pero de cualquier modo las coincidencias son numerosas. De hecho, aunque el control metabólico era bueno, el origen del cese de metformina y sulfonilureas en ambos casos fue el deterioro de la función renal y la seguridad de linagliptina en ERC. Quizá, si se hubiera optado por otras alternativas terapéuticas –también seguras en esta situación (repaglinida, pioglitazona o insulina)– no se habría desarrollado esta grave complicación.

Como vemos, no es excepcional el PA desencadenado por IDPP-4 y, dentro de este grupo, la contribución de linagliptina no es infrecuente. En base a lo expuesto podría establecerse un cierto perfil clínico de riesgo, útil para el médico de familia (MF), que sería: anciano diabético y pluripatológico con nefropatía crónica en el cual, al caer el filtrado glomerular (FG) por debajo de 30 mL/min y pasar a estadio 4, el profesional se ve obligado (si es que no lo ha hecho antes, con FG<45 mL/min) a sustituir los hipoglucemiantes contraindicados en esta situación (metformina, sulfonilureas, acarbosa, glucosúricos). En este contexto clínico, la única gliptina que no requiere ajuste de dosis en caso de ERC –en cualquier estadio– precisamente es linagliptina... este factor y su dosificación en toma única diaria, probablemente, la marcan para su uso en este perfil de paciente.

Desde la perspectiva del MF, coincidimos con Castillo et al.¹ en reforzar la alerta sobre los IDPP-4 en general, y sobre linagliptina en particular, por el riesgo de PA en ancianos diabéticos pluripatológicos. En caso de presentar lesiones cutáneas sugestivas se debería retirar el fármaco sospechoso así como derivar a Dermatología para confirmación diagnóstica y tratamiento corticoideo sistémico.

Tabla 1 Comparativa entre ambos casos: obsérvense las numerosas coincidencias

	Nuestro caso	Caso Castillo et al. ¹
Centro de Salud	Badalona	Madrid
Sexo y edad	Varón, 77 años	Varón, 74 años
Comorbilidades	Obesidad, HTA, DLP, ERC-3b, EAP	Obesidad, HTA, FA, ERC-3b, EAP
Diabetes tipo 2	Última Hb glicada: 6,9% Metformina: 850 mg/12 h Glicazida: 30 mg/día	Última Hb glicada: 6,3% Metformina: 850 mg/12 h Glibenclamida: 5 mg/12 h
Introducción linagliptina	Por caída del FGe a <30 mL/min	Por caída del FGe a <40 mL/min
Lesiones cutáneas	Inicio 3-4 meses después Ampollas a tensión, erosiones y costras muy pruriginosas Extremidades: piernas y brazos	Inicio 2-3 semanas después Ampollas tensas de contenido seroso sobre base urticariforme Tronco y extremidades
Histología tras punch-biopsia	Vesícula subepidérmica con escasos linfocitos y eosinófilos Moderado infiltrado linfocitario con algunos eosinófilos y neutrófilos en dermis subyacente	Infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos Intenso edema en la dermis papilar
Analítica autoinmunidad	Serología: Ac anti-BP180 (++) IF indirecta: reactividad antimembrana basal con positividad lineal C3 (+++), IgG (++) e IgM (+)	Serología: Ac anti-BP180 (+) IF indirecta: depósitos de Ac circulantes antimembrana basal en la subepidermis
Tratamiento inicial	Corticoides tópicos + antihistamínicos VO retirada linagliptina	Corticoides tópicos retirada linagliptina
Tratamientos posteriores	Prednisona 30 mg/día Ác. micofenólico 180 mg/12 h	Prednisona 30 mg/día Azatioprina 50 mg/día
Manejo hiperglicemia	Insulina glargina + repaglinida 1 mg/12h	Insulina NPH Insulina glargina
Evolución clínica	Buena	Buena
Escala de Naranjo*	Probable (8 puntos)	Probable (rango: 5-8 puntos)

Ac: anticuerpos; C: complemento; DLP: dislipemia; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FGe: filtrado glomerular estimado; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IF: inmunofluorescencia; Ig: inmunoglobulina; VO: vía oral.

* Evaluación de la causalidad de una reacción adversa medicamentosa en una escala de 0-10 puntos.

Bibliografía

- Castillo Biscari N, Mora Navarro G, Imbernón-Moya A, Carrasco Sayalero A, Madero Velázquez S. Penfigoide ampolloso inducido por linagliptina. *Semergen*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2019.09.005> (artículo en prensa).
- Penfigoide ampolloso asociado a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptinas). *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*. 2019; 17(4):13-15.
- García Castro R, Godoy Gijón E, González Pérez AM, Román Curto C. Penfigoide ampolloso e inhibidores de la DPP4. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:368-71.
- Magdaleno Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Esteban Hurtado A, Ortiz-Salvador JM, Subiabre-Ferrer D, Ferrer-Guillén B, et al. Asociación entre penfigoide ampolloso e inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4: estudio de cohortes retrospectivo. *Actas Dermosifilogr*. 2019 (artículo en prensa). 10.1016/j.ad.2019.07.003.
- Sánchez B, Muray S, Illán F, García G, Arjonilla ME. Bullous pemphigoid associated with linagliptin treatment in diabetic patients with chronic kidney disease. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:338-9.

C. Albaladejo Blanco*, A. Mayorga Criado, A. Bellvert Ríos y J.A. Martín García

Centro de Atención Primaria Llefà (Badalona-6), Institut Català de la Salut, Badalona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carlesalbaladejo@gmail.com, 24270cab@comb.cat (C. Albaladejo Blanco).