

# Penfigoide ampuloso asociado a vildagliptina

## Vildagliptin-induced bullous pemphigoid

SANTIAGO CAMPBELL-SILVA, CARLOS HERNÁN CALDERÓN FRANCO, HAILYN ANDREA MARÍN-CASTRO,  
CESIA VICTORIA BELTRÁN-JARAMILLO • FLORENCIA (COLOMBIA)  
DIEGO JULIÁN ALVIS-PEÑA • NEIVA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1942>

### Resumen

La prevalencia de diabetes tipo 2 continúa aumentando constantemente a medida que más personas viven más tiempo, y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, medicamentos orales con muy bajo riesgo de hipoglucemia y neutros con respecto al peso, se convierten en opción terapéutica para este grupo de personas mayores. No obstante, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 se han asociados con reacciones cutáneas graves entre ellas el penfigoide ampuloso, y debido a la morbilidad y mortalidad asociadas con esta afección, es necesario la sensibilización de los profesionales de la salud para que conozcan este vínculo y estar atentos ante cualquier reacción adversa cutánea de estos medicamentos en poblaciones de riesgo.

Presentamos dos casos de penfigoide ampuloso asociados a vildagliptina. (*Acta Med Colomb 2021; 46. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1942>*).

**Palabras clave:** *penfigoide ampuloso, diabetes tipo 2, Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa-4, gliptinas.*

### Abstract

The prevalence of type 2 diabetes continues to steadily increase as people live longer, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, oral medications with a very low risk of hypoglycemia and neutral effect on weight, are a therapeutic option for this group of older adults. However, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have been associated with serious skin reactions, including bullous pemphigoid, and, due to the morbidity and mortality associated with this condition, healthcare professionals must be made aware of this relationship and be alert to any adverse skin reaction to these medications in the at-risk populations.

We present two cases of bullous pemphigoid associated with vildagliptin. (*Acta Med Colomb 2021; 46. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1942>*).

**Key words:** *bullous pemphigoid, type 2 diabetes, dipeptidyl dipeptidase-4 inhibitors, gliptins.*

Dr. Santiago Campbell-Silva: Especialista en Medicina Interna, Jefe del Servicio de Medicina Interna; Dr. Carlos Hernán Calderón-Franco: Especialista en Epidemiología; Dras. Hailyn Andrea Marín-Castro y Cesia Victoria Beltrán-Jaramillo: Servicio de Medicina Interna. **Clínica Mediláser.** Florencia (Colombia). Dr. Diego Julián Alvis-Peña: Especialista en Epidemiología, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva (Colombia).  
Correspondencia: Dr. Carlos Hernán Calderón-Franco. Florencia (Colombia).  
E-Mail: [cacalderon190@gmail.com](mailto:cacalderon190@gmail.com)  
Recibido: 07/VII/2020 Aceptado: 22/XII/2020

### Introducción

El penfigoide ampuloso (PA) es el tipo más común de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias subepidérmicas (1).

La enfermedad se desarrolla característicamente en personas de mayor edad, específicamente en mayores de 70 años con una edad media de presentación entre los 66 y 83 en diferentes cohortes en todo el mundo (2,3). Existe un aumento exponencial de la incidencia con la edad, culminando en 190-312 casos por millón y por año en personas mayores de 70 (3). Sin embargo, se ha notado un aumento importante en la incidencia, 1.9-4.3 veces en las últimas dos décadas (3), aumento que debe generar mayor conocimiento en el cuerpo médico por el alto riesgo de desarrollar PA secundario al uso de medicamentos dada la multiterapia propia de este grupo de personas. Existe una preponderancia femenina

en la mayoría de los estudios, una relación mujer-hombre entre 1.04 y 5.1 (3).

El PA rara vez se encuentra en individuos menores de 50 años, las tasas de incidencia reportadas generalmente son menores a 0.5 casos por millón de habitantes. Esto es atípico para una enfermedad autoinmunitaria, que ocurren generalmente en adultos jóvenes (3).

Existe evidencia creciente que los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4), agentes orales utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) están implicados en el desarrollo de PA (4,5).

Presentamos dos casos relacionados con el uso de estos medicamentos. Hasta donde conocemos en la bibliografía colombiana es el primer informe, aunque es probable que los dermatólogos tengan conocimientos de esta asociación, pero no han sido publicados.

### Presentación de los casos

Paciente masculino de 72 años (caso 1) y femenina de 83 años (caso 2), ambos con diagnósticos de DM2 de varios años de evolución. El paciente masculino utilizaba para el control de la DM2 glibeprida y metformina, posteriormente prescribieron vildagliptina más metformina en forma combinada y mantuvo glibeprida. Medicamentos que utilizó por 16 meses antes de iniciar las lesiones en piel; mientras que la paciente utilizaba insulina glargina y metformina y posteriormente en forma combinada vildagliptina más metformina durante nueve meses antes de las lesiones.

Ambos pacientes no tenían antecedentes ni datos sugestivos de procesos neoplásicos, infecciosos, autoinmunitarios ni de enfermedades neurológicas o neurodegenerativas.

A excepción de una ligera eosinofilia periférica (caso 2), todos laboratorios e imágenes solicitados fueron negativos.

Los pacientes iniciaron lesiones cutáneas pruriginosas papulares que posteriormente se convirtieron en ampollas tensas de diámetros variables principalmente en tronco y extremidades. Cuando se rompían dejaban erosiones húmedas (Figuras 1 y 2). Las imágenes del primer caso fueron tomadas por el mismo paciente al inicio de la enfermedad, quien rompía las ampollas para automedicarse con crema de ácido fusídico.

La primera biopsia de piel de este caso fue compatible, según el informe, con pitiriasis liquenoide crónica (mi-



Figura 2. Se aprecian lesiones ampollosas en diferentes fases evolutivas hacia la mejoría.



Figura 1. (A). Aspecto de las lesiones una vez que las ampollas se han roto. La coloración amarillenta es por la crema utilizada por el paciente. (B). Posterior a los cinco meses del inicio inmunosupresión, con mejoría de sus síntomas en extremidades.

croscopía: ligera acantosis de la epidermis y leve infiltrado linfocitario en la dermis superior con histiocitos y depósito de pigmento pardo). Por prescripción recibió diversos antibióticos orales, varios corticoides tópicos, tacrolimus y lubricación sin resultados satisfactorios y con recidivas frecuentes. Después de un año del proceso fue valorado por dermatopatólogo que planteó diagnóstico de penfigoide ampoloso, el cual comprobó mediante biopsia (microscopía: en la dermis se observa gran ampolla subepidérmica con un infiltrado predominantemente eosinófilo que se organizan a lo largo de la membrana basal) y sugirió estudios de inmunofluorescencia que no se practicaron. Notoria mejoría con prednisona oral y azatioprina, actualmente sin lesiones activas. Teniendo en cuenta lo descrito en la literatura mundial se atribuyó a la vildagliptina.

El segundo caso por el compromiso extenso, ingreso a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de pénfigo. Recibió pulsos de metilprednisolona y posteriormente prednisona oral. Llegó a los servicios de medicina interna 12 días después con disminución de las lesiones (Figura 2). Se planteó diagnóstico de penfigoide ampoloso asociado a vildagliptina. Dermatología por clínica plantea igual diagnóstico y confirma por biopsia (histopatología: ampollas subepidérmicas con numerosos infiltrados eosinófilos y la inmunofluorescencia reveló depósito lineal de IgG en la unión dermoepidérmica). Dos meses después asintomática.

### Discusión

Las gliptinas se introdujeron por primera vez en el 2006 para tratar la DM2, funcionan inhibiendo competitivamente la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que normalmente descompone al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y al péptido insulínico dependiente de la glucosa o polipéptido inhibidor gástrico (GIP). Al evitar la inactivación de GLP-1 y GIP, son capaces de aumentar la secreción de insulina y suprimir la liberación de glucagón por el páncreas (6). En el mercado se encuentran diversos medicamentos como: vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, gemigliptina anagliptina y teneligliptina.

Las enfermedades ampolosas autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de ampollas y erosiones en piel, en mucosas o en ambas. Se clasifican de acuerdo con el nivel en el que ocurre la ampolla, intraepidérmicas o pénfigos y subepidérmicas o penfigoides. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos. Estas son enfermedades graves, dada la pérdida de la barrera cutánea, lo que conlleva riesgos de infección sobreagregada, desequilibrio hidroelectrolítico, pérdida de proteínas y muerte (7).

Desde que las gliptinas salieron al mercado se han relacionado con varias reacciones cutáneas en humanos, entre las cuales se encuentra el síndrome de Steven Johnson (5). Se ha demostrado que la enzima DPP-4 se expresa de manera ubicua en casi todos los sistemas orgánicos, incluyendo la

piel y los linfocitos T (5). Aunque se ha establecido una asociación entre los iDPP4 y el penfigoide ampoloso, la etiología exacta no ha sido claramente definida (3).

El primer informe sobre la asociación entre uso de los inhibidores de la DPP-4 (vildagliptina) y PA data del 2011 (4). Los casos siguientes publicados en la literatura de penfigoide ampoloso asociado a gliptinas se describen tras varios meses del inicio del tratamiento con las mismas, de ahí que sea difícil en ocasiones detectar y/o atribuir esta reacción adversa (3,8). Información que sumada a los resultados de los estudios de vigilancia post-comercialización de las diferentes gliptinas, ha conducido a que dicha reacción adversa se recoja en las fichas técnicas, ya estén solas o en combinación, recomendándose que ante sospecha de presencia de penfigoide ampoloso, el tratamiento con la gliptina debe interrumpirse.

Hasta la fecha, se ha informado más de 60 medicamentos que inducen PA, incluyendo ciertos antibióticos, diuréticos, medicamentos antihipertensivos, anti-TNF- $\alpha$  y vacunas (8), pero de todas las clases de drogas, la evidencia sólida actual sugiere que el uso previo de iDPP-4 conlleva el mayor riesgo de PA, y de ahí el rápido incremento de publicaciones sobre la PA asociado al iDPP-4 (8).

Alerta para tener en cuenta, puesto que, en Colombia, según la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud – ADRES – se encuentran dos iDPP-4 entre las 10 primeras prescripciones hechas a través del aplicativo MIPRES en el año 2018 (9) (Figura 3).

La relevancia de estos casos no está en la prestación clínica como tal ya que no difiere de lo publicado, la relevancia radica en:

- Alertar sobre esta asociación que no debe pasar desapercibida en la actividad médica dado el volumen de paciente que cada vez más reciben este tipo de medicamentos.
- Los médicos no especialistas en piel siempre deben asesorarse por la especialidad respectiva ante cualquier lesión ampolosa, teniendo en cuenta que pueden equivocarse si se da pleno respaldo a la biopsia sin tener en cuenta la clínica, como sucedió con el paciente masculino. La dermatología es un campo demasiado amplio para ser abarcado por un solo experto, por eso han surgido subespecialidades como la cirugía dermatológica, la dermatología pediátrica, la oncología dermatológica y la dermatopatología.
- Hay que reconocer que la mayoría de las biopsias de piel son leídas por patólogos generales que pueden incurrir en errores diagnósticos no intencionales demorando el tratamiento respectivo. Estos especialistas generalmente tienen información de las lesiones clínicas sólo a través de una muestra de tres milímetros o de una elipse de piel. Hecho que también ocurrió con el paciente masculino.
- Lo anterior no implica que los pacientes que usan gliptinas para la DM2 deban suspender el tratamiento o no prescribirlos más. Solo hay que tener en cuenta que la



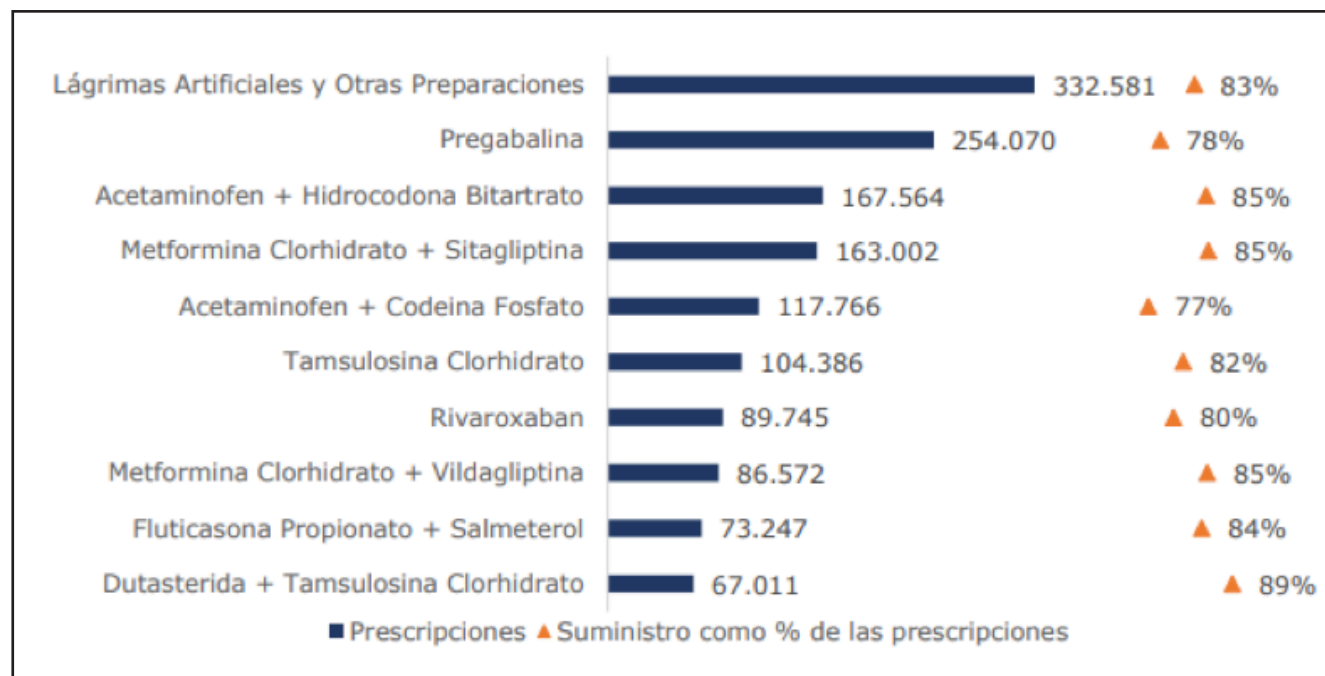


Figura 3. Top 10 de los medicamentos prescritos y suministrados en 2018.

asociación gliptinas y PA existe, y aunque la frecuencia va en aumento, su presentación sigue siendo poco frecuente.

Nos queda el interrogante si la medicación con iDPP-4 por sí solos son suficiente para inducir PA o si se requieren de otros factores no identificados todavía.

En conclusión, según los datos epidemiológicos publicados recientemente confirman que las gliptinas son un factor importante para el desarrollo del PA en pacientes de diferentes orígenes étnicos. La larga latencia del periodo entre el inicio del tratamiento con una gliptina y el inicio o diagnóstico del PA debe tenerse en cuenta para que no se convierta en un factor de omisión en el diagnóstico, y así prevenir la recurrencia y desenlaces fatales. Todo por el bien de los pacientes presentes y futuros.

### Aspectos éticos

Se solicitó consentimiento de manera verbal al paciente y a su acompañante, en el momento de la atención y la revisión de la historia clínica. Se realizó confidencialidad de los datos, con aprobación de la publicación de las fotos,

Se solicitó autorización al hospital para la revisión de la historia clínica.

### Referencias

1. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2016; 11:175–97.
2. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res.* 2018; 66:6–17.
3. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front. Med.* 2018; 5:220. doi: 10.3389/fmed.2018.00220.
4. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas I. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:249-53. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04062.
5. 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: e133. doi:10.2337/dc11-0804.
6. Agudelo-Zapata Y, Burgos-Cárdenas AJ, Díaz-Martínez AJ, Pinilla-Roa AE. Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa-IV: de la teoría a la práctica. *Rev. Fac. Med.* 2015; 2: 259-70.
7. Velásquez MM. Enfermedades ampollosas autoinmunitarias: pasado, presente y futuro. *Rev. asoc. colomb. dermatol.* 2017; 25:112-4.
8. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front. Immunol.* 2019; 10:1238. doi: 10.3389/fimmu.2019.01238. [https://www.adres.gov.co/Portals/0/Noticias/Publicaciones/Informe\\_MIPRES\\_2018.pdf?ver=2019-07-26-151551-520](https://www.adres.gov.co/Portals/0/Noticias/Publicaciones/Informe_MIPRES_2018.pdf?ver=2019-07-26-151551-520)

