



## CASO CLÍNICO

## Penfigoide ampollosa en relación con gliptinas: caso clínico y revisión de la literatura



## Gliptin-associated bullous pemphigoid: Case report and literature review

Belén de Nicolás-Ruanes<sup>a,\*</sup>, Gerald Selda-Enríquez<sup>a</sup>, Montserrat Fernández-Guarino<sup>a</sup>  
y Elisabet Sánchez García<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Geriátría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 84 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus insulino dependiente, hipercolesterolemia, enfermedad de Alzheimer moderada (5 en la Escala Global de Deterioro de Reisberg) y trastorno de ansiedad. Está en tratamiento con enalapril, furosemida, linagliptina/metformina, empagliflozina, insulina glargina y lispro, escitalopram, lormetazepam y omeprazol. El fármaco que había introducido más recientemente era la combinación de linagliptina y metformina, un año antes.

Se trata de una paciente con Barthel 60, Lawton 0, que camina de forma independiente. Está casada y vive con su esposo.

Consulta por lesiones cutáneas pruriginosas de 4 meses de evolución, de predominio en tronco y raíz de miembros. Seis años antes había presentado un cuadro cutáneo parecido, que había comenzado unos meses después de iniciar tratamiento con vildagliptina y que se resolvió tras suspenderla. Desde entonces, se había mantenido sin ninguna lesión cutánea similar hasta ahora.

En la exploración, se observan varias ampollas tensas de contenido claro localizadas sobre base eritematosa, así como múltiples erosiones sin datos de sobreinfección (fig. 1). El signo de Nikolsky es negativo. No presenta afectación de mucosa oral, genital ni ocular.

Se realiza una biopsia cutánea, que muestra una ampolla subepidérmica con frecuentes eosinófilos. La inmunofluorescencia directa resulta positiva (++), con patrón lineal en la unión dermoepidérmica para C3. En la analítica de sangre presenta hiperglucemia de 284 mg/dl, con función renal conservada y sin alteraciones en el hemograma. Los anticuerpos antiépidermicos anti-BP180 resultan positivos, con los anti-BP230 negativos. Teniendo en cuenta todos los hallazgos, se diagnostica a la paciente de un penfigoide ampollosa (PA), probablemente inducido por gliptinas.



**Figura 1.** Lesiones cutáneas presentes en la paciente. Se observa la presencia de ampollas sobre base eritematosa, erosiones y lesiones reepitelizadas localizadas en raíz de miembros inferiores.

Se retira el tratamiento con gliptinas y se pauta tratamiento con prednisona 5 mg/día y crema de propionato de clobetasol al 0,05% una vez al día hasta la revisión. En la revisión un mes después, la paciente solo presenta hiperpigmentación residual, sin aparición de nuevas ampollas ni lesiones inflamatorias. Como consecuencia, se suspenden el clobetasol y la prednisona de forma gradual, sin reaparición de las lesiones cutáneas en las revisiones posteriores.

## Discusión

El PA tradicionalmente se ha considerado una enfermedad propia del paciente mayor, con una incidencia en pacientes mayores de 80 años de 190–312 casos por millón de habitantes<sup>1</sup> y una mortalidad de hasta un 26% en el primer año tras el diagnóstico<sup>2</sup>. En cuanto a su etiología, se han planteado múltiples factores que podrían estar implicados, pero los más frecuentes son las enfermedades neurodegenerativas o la exposición a diversos fármacos. No obstante, la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belen.de.nicolas@gmail.com (B. de Nicolás-Ruanes).

asociación del PA con trastornos neurodegenerativos ha sido cuestionada por la posibilidad de que se trate de una asociación casual y no causal, dada la alta prevalencia del penfigoide en el mayor<sup>3</sup>.

Por otro lado, el PA se ha descrito asociado con más de 90 fármacos, entre ellos las gliptinas, los diuréticos (diuréticos de asa, tiazidas, antialdosterónicos), los neurolépticos y los inhibidores de PD-1/PD-L1. Aunque la mayoría de estas relaciones cuentan con resultados contradictorios y aún están en estudio, sí que es relevante conocerlas de cara al manejo del mayor con polifarmacia<sup>4,5</sup>.

Pero, sin duda, los fármacos que asocian un mayor riesgo de desarrollar un PA y que cuentan con una mayor evidencia científica son las gliptinas, o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4<sup>4</sup>. A pesar de que se trata de un efecto de clase, la vildagliptina presenta mayor riesgo que el resto<sup>6,7</sup>. El periodo de latencia entre el inicio de la medicación y la aparición de las lesiones cutáneas es muy variable, desde menos de un mes hasta 4 años, lo cual evidencia que el mecanismo causante podría no ser fármaco-inducido, sino fármaco-agravado<sup>5,6</sup>.

Existe una creciente controversia sobre la necesidad de retirar el tratamiento con gliptinas una vez se diagnostique el penfigoide. Por un lado, la mayoría de los estudios muestran que se debe retirar el tratamiento para conseguir una mejoría clínica. En cambio, recientemente se están publicando nuevos estudios que no encuentran diferencias en la evolución del PA entre los pacientes que mantienen o suspenden el tratamiento<sup>7–9</sup>. Las gliptinas son fármacos bastante seguros y como consecuencia se emplean muy frecuentemente en la población de más edad, por lo que es importante dilucidar si es realmente necesario retirar el fármaco. Con la evidencia actual, en general, se recomienda suspender el tratamiento con gliptinas, aunque debemos estar pendientes de esta recomendación, pues puede cambiar en los próximos años<sup>10</sup>.

Por último, según las últimas guías, el tratamiento de primera elección en el PA leve-moderado son los corticoides tópicos de alta potencia (propionato de clobetasol al 0,05%) una vez al día durante un mes, aplicado en todo el cuerpo salvo en la cara, tanto en la piel enferma como sana. No obstante, en la práctica clínica diaria, es frecuente que asociemos corticoides orales a dosis bajas (prednisona 0,5 mg/kg/día o incluso dosis menores), dada la dificultad técnica que suele suponer la aplicación del tratamiento tópico, especialmente en pacientes con deterioro funcional o trastornos psicoconductuales. Si optamos por pautar corticoterapia sistémica, es importante realizar una retirada gradual de esta, con descensos de dosis muy progresivos en función de la dosis inicial y la duración total del tratamiento. En cualquier caso, el tratamiento farmacológico se debe asociar con curas por parte de Enfermería, que consistirán en drenar las ampollas sin destacharlas y aplicar fomentos con sulfato de cobre o cinc hasta que las erosiones se sequen. En casos graves o refractarios, puede ser necesario añadir

otros tratamientos, como corticoides sistémicos, doxiciclina, dapsona, azatioprina, metotrexato, inmunoglobulinas intravenosas o rituximab<sup>10</sup>.

## Conclusión

Dado que las gliptinas son un fármaco de uso muy habitual en la población mayor, consideramos que es importante conocer esta reacción adversa cutánea que cada vez vemos con más frecuencia. En caso de que un paciente mayor desarrolle lesiones cutáneas pruriginosas, ampollas o erosiones, es importante derivar a Dermatología para realizar un diagnóstico lo más temprano posible, y valorar de forma conjunta y multidisciplinar tanto el plan terapéutico como la necesidad de realizar algún cambio en su tratamiento habitual.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses en relación con el presente trabajo.

## Bibliografía

1. Kridin K, Ludwig RJ. The growing incidence of bullous pemphigoid: Overview and potential explanations. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:220.
2. Kridin K, Shihade W, Bergman R. Mortality in patients with bullous pemphigoid: A retrospective cohort study, systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:72–7.
3. Fernández-Viadero C, Verduga Vélez R, Crespo-Santiago D. Penfigoide y demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54:184.
4. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2020;100, adv00224.
5. Liu SD, Chen WT, Chi CC. Association between medication use and bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:891–900.
6. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:1238.
7. Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Bernard P, et al. Higher frequency of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor intake in bullous pemphigoid patients than in the French general population. *J Invest Dermatol*. 2019;139:835–41.
8. Nishie W, Tasanen K. Gliptin-associated bullous pemphigoid: A valuable model of the mechanism of breakdown of immune tolerance against BP180. *J Invest Dermatol*. 2019;139:755–6.
9. Armanious M, AbuHilal M. Gliptin-induced bullous pemphigoid: Canadian case series of 10 patients. *J Cutan Med Surg*. 2021;25:163–8.
10. Borradori L, van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1689–704.