

# Desenredando el enigma: prurito en una paciente con diabetes de edad avanzada

Vanessa Gutiérrez Vallés

*Enfermera especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria Casc Antic, Barcelona*

José Escrivà Monzó

*Enfermero especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona)*

María Rodríguez Barragán

*Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona)*

M.<sup>a</sup> Isabel Bobé Molina

*Enfermera especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona)*

## RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 97 años en programa de atención domiciliaria, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución e insuficiencia renal crónica, entre otros, que consultó por prurito generalizado primario en octubre de 2022, sin lesiones evidentes.

Se inició el estudio en Atención Primaria y se trató inicialmente con antihistamínicos sin mejoría y más adelante se sospechó de escabiosis, pero el tratamiento con permetrina no mejoró el cuadro. Cinco meses después, la paciente presentó lesiones ampollosas junto con empeoramiento franco del prurito. Tras ser remitida a dermatología, se diagnosticó en marzo de 2023 penfigoide ampolloso secundario al tratamiento con linagliptina, confirmado mediante pruebas analíticas, biopsia e inmunofluorescencia directa. Se retiró la linagliptina y se trataron las lesiones con clobetasol tópico diario y con betametasona/gentamicina y lámina de contacto de silicona en las ampollas.

Se realizó un seguimiento estrecho desde Atención Primaria para ajustar el tratamiento antidiabético y evaluar la evolución del prurito y las heridas.

Once semanas después de suspender la linagliptina y de empezar el tratamiento, las heridas evolucionaron correctamente hasta la cicatrización total con desaparición del prurito, consiguiendo la remisión completa del cuadro.

**Palabras clave:** prurito, penfigoide ampolloso, linagliptina.

**Keywords:** pruritus, bullous pemphigoid, linagliptin.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 97 años en programa de atención domiciliaria que vive con una hija (cuidadora principal) y su nieta.

**Antecedentes personales:** neoplasia de mama resuelta, hipertensión arterial, DM2, dislipemia, insuficiencia renal crónica, anemia de enfermedad crónica, obesidad.

**Tratamiento habitual:** lisinopril 20 mg/24 h, linagliptina 5 mg/24 h (inicio el 20/02/2014), glargina U-300 20 UI/24 h, pramiprexol 0,26 mg/12 h, pregabalina 25 mg/24 h, paracetamol 1 g/8 h s/p, metamizol 575 mg/8 h s/p, omeprazol 20 mg/24 h, hierro 100 mg/24 h, ácido fólico/cianocobalamina 1 comp/24 h, bisoprolol 2,5 mg/24 h.

**Contexto:** se trata de una paciente que fue visitada durante años en una mutua privada. Al iniciar el seguimiento en el Centro de Atención Primaria (CAP) en 2013 ya tenía el diagnóstico de DM2 desde hacía años y estaba en tratamiento con metformina 850 mg/24 h y glimepirida 4 mg/24 h.

Inicialmente se aumentó la dosis de metformina a 850 mg/8 h y en 2014 se añadió linagliptina 5 mg/24 h por malos controles (HbA1c de 8,5 %). Más adelante se suspendió la metformina por diarreas. Durante los siguientes años se fue ajustando el tratamiento en función de los resultados analíticos y se cambió la glimepirida por gliclazida 60 mg/24 h por presentar menor riesgo de hipoglucemias. En mayo de 2018 se inició insulínización con 12 unidades de glargina y se suspendieron los antidiabéticos orales (gliclazida y linagliptina). En marzo de 2021 se reintrodujo la gliclazida 60 mg/24 h y la linagliptina 5 mg/24 h, además de las 10 unidades de glargina que se administraba. Siete meses más tarde, la paciente estuvo ingresada por una hiponatremia grave que se asoció al tratamiento de gliclazida (descrito en ficha técnica), por lo que esta se suspendió y la paciente mantuvo únicamente tratamiento con insulina y linagliptina.

**Motivo de consulta:** prurito generalizado sin lesiones cutáneas.

### Exploración física inicial

- Estado general conservado. Eupneica. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones.
- Constantes: tensión arterial: 123/60 mmHg; frecuencia cardíaca: 68 latidos por minuto; glicemias basales en los últimos días: 130, 159, 171, 160 mg/dl.
- Sin lesiones cutáneas, algunas excoriaciones aisladas por rascado especialmente en extremidades superiores e inferiores y en zona alta de la espalda.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El prurito sin lesiones cutáneas evidentes se denomina prurito primario o *prurito sine materiae*. Su origen más frecuente es la xerosis cutánea, especialmente en pacientes de edad avanzada (prurito senil). El prurito generalizado primario debe hacer sospechar de la posibilidad de que se trate de una manifestación de un proceso sistémico<sup>1</sup>. Este caso clínico nos planteó los diferentes diagnósticos diferenciales:

- **Prurito por insuficiencia renal:** la insuficiencia renal, sobre todo en pacientes en hemodiálisis, es la causa más habitual de prurito de origen sistémico<sup>1</sup>.

- **Prurito farmacológico:** es el primer diagnóstico diferencial que plantearse en caso de ausencia de lesiones cutáneas en el prurito generalizado. Hay una larga lista de fármacos que pueden provocar prurito<sup>2</sup>. Cuando se sospecha un prurito medicamentoso, se debe retirar el fármaco y esperar a ver la evolución. En caso de no desaparición del prurito, se deben sospechar otras causas.
- **Enfermedad sistémica:** colestasis, enfermedades endocrinas, neoplasias, enfermedades neurológicas, etc.<sup>1</sup>
- **Penfigoide ampolloso preampular:** se denomina así a la fase previa a la aparición de lesiones cutáneas (ampollas) en el penfigoide ampolloso.

### DESARROLLO DEL CASO

La paciente consultó por prurito por primera vez el 14/10/2022; cuando acudió a la consulta por aparición de prurito generalizado presentando pequeñas lesiones eritematosas en espalda, extremidades superiores e inferiores (Figura 1).

**Figura 1.** Lesiones eritematosas en extremidad inferior izquierda (foto tomada con permiso de la paciente).



Inicialmente se pautó hidrocortisona tópica y se añadió loratadina una semana después por persistencia del prurito. Debido a la ausencia de mejoría, se cambió de antihistamínico a cetirizina, sin que mejorase tampoco.

Se realizaron las siguientes exploraciones complementarias como inicio del estudio desde Atención Primaria:

- **Analítica:** glucosa: 133 mg/dl; HbA1c: 7,7 %; creatinina: 1,9 mg/dl; filtrado glomerular (FG) 43 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; hemoglobina 11,9 g/dl; eosinófilos totales: 0,4 x 10E9/l; VSG 102 mm/h; inmunoglobulina E total: 3131 KU/l; proteína C reactiva < 0,40 mg/dl.

- **Electrocardiograma:** sin alteraciones.
- **Radiografía de tórax:** sin alteraciones.

Ante persistencia de la clínica, se derivó a dermatología para valoración del caso.

Tres meses más tarde las lesiones se extendieron a tronco, espalda y extremidades superiores e inferiores, apareciendo múltiples lesiones por rascado (Figura 2). En este momento, y teniendo en cuenta el elevado número de casos de escabiosis en los últimos tiempos, se sospechó de escabiosis y se pautó permetrina tópica y dexclorfeniramina, además de las pertinentes medidas higiénicas a seguir según el protocolo.

**Figura 2.** Lesiones eritematosas en espalda (foto tomada con permiso de la paciente).



La paciente no mejoró tras este tratamiento y el prurito persistía día y noche, afectando notablemente a su calidad de vida. Fue visitada presencialmente en dermatología el 08/02/2023, en dicha visita, la dermatóloga describió múltiples excoriaciones en la zona proximal de los brazos, zona superior de la espalda, abdomen, zona inferior de la espalda y piernas, respetando aquellas zonas a las que la paciente no era capaz de llegar, también advirtió de la presencia de una ampolla aislada en la rodilla. No observó surcos acarinos ni signo de ala delta. La paciente explica que la dermatóloga le preguntó varias veces si había presentado otras ampollas, pero hasta el momento no se había dado la situación. Se pautó prednisona oral en pauta descendente y acetónido de triamcinolona, y se realizó derivación al hospital para la realización de biopsia cutánea con inmunofluorescencia directa (IFD), que se programó el 16/02/2023.

Dos semanas más tarde la paciente tuvo dolor torácico atípico, por lo que acudió a urgencias hospitalarias en dos ocasiones.

En la primera, descartaron causa isquémica y dieron el alta. Dos días después, tras la aparición del eritema y lesiones vesiculares en hemitórax derecho desde zona submamaria hacia zona dorsal, se orientó el cuadro como lesiones compatibles con herpes zóster e indicaron aplicación de yodo tópico.

El 20/03/2023, durante una visita de seguimiento con la enfermera del CAP, la paciente refirió empeoramiento del prurito generalizado y aparición en los últimos 5 días de lesiones ampollosas de entre 1 y 3 centímetros en los dedos de las manos y plantas de los pies (Figuras 3 y 4). En ese momento fue valorada por su médica de familia y, ante la sospecha de penfigoide ampoloso, se retiró el tratamiento con linagliptina y se derivó a urgencias de dermatología para valoración al día siguiente.

**Figura 3.** Lesión ampollosa en quinto dedo mano derecha (foto tomada con permiso de la paciente).



**Figura 4.** Lesiones ampollosas en pie derecho (foto tomada con permiso de la paciente).



En ese momento se disponía del resultado de la biopsia, que informaba de “Cambios compatibles con dermatitis crónica superficial leve. Comentarios: No se observan lesiones ampollosas, signos de eosinofilia ni otros cambios de especificidad en las secciones estudiadas.”

En la visita de dermatología en el hospital se realizó una analítica y, con la orientación diagnóstica de penfigoide ampuloso, se indicó clobetasol tópico diario en manos, plantas del pie y en zonas con flictenas curadas. En las úlceras se pautaron curas con betametasona/gentamicina y lámina de contacto de silicona y gasa.

Una semana más tarde se obtuvieron los resultados de la analítica: anticuerpos anti-BP-180 de 87,5 U/mL (normalidad: 0,01-8,9); anticuerpos anti-colágeno VII (NP1) < 0,10 (niveles significativos si >1), anticuerpos anti-BP-230 de 2,85 (niveles significativos si >1). También se obtuvo el resultado de la IFD: inmunofluorescencia para IgG, IgA, IgM, C3 y fibrinógeno: depósito lineal de C3++ en membrana basal compatible con penfigoide ampuloso o enfermedad ampulosa subepidérmica.

Se realizaron curas domiciliarias inicialmente diarias por parte de la enfermera y residentes de enfermería de referencia. Tras una semana de tratamiento con clobetasol, el prurito disminuyó y las lesiones de la espalda y extremidades se resolvieron. Se realizó educación sanitaria a su hija y su nieta para que asumieran las curas, con supervisión por la enfermera 1 o 2 veces por semana. Las lesiones evolucionaron bien.

Durante las siguientes semanas aparecieron algunas lesiones ampulosas tensas (Figuras 5 y 6) que requirieron curas. En la Figura 6 se observa una lesión en el talón derecho con fibrina en lecho de la herida que se curó con colagenasa.

Durante este periodo, y teniendo en cuenta el tratamiento con cortisona, las glicemias de la paciente aumentaron considerablemente, por lo que se aumentó la dosis de insulina, que fue el único tratamiento antidiabético que se mantuvo.

**Figura 5.** Lesión ampulosa en pie (foto tomada con permiso de la paciente).



Debido a la mejoría progresiva, el tratamiento con clobetasol pasó a ser cada 72 horas. Hubo una remisión completa de las lesiones cutáneas 11 semanas después de la retirada de linagliptina (8 de junio), tal y como ocurre en la mayoría de casos descritos, en los que hay una mejoría o remisión completa al desprescribir el fármaco causante<sup>3</sup>. Se mantuvo tratamiento con clobetasol una aplicación semanal en caso de prurito.

### PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El penfigoide ampuloso (PA) es la enfermedad ampulosa más frecuente en los países desarrollados en la población adulta, afectando especialmente a pacientes mayores de 75 años<sup>4</sup>, y sobre todo a ancianos. Es una patología autoinmune adquirida causada por la producción de anticuerpos tipo IgG dirigidos contra componentes de la membrana basal epidérmica<sup>5</sup>. Se caracteriza clínicamente por la aparición inicial de lesiones urticariformes o eccematosas muy pruriginosas sobre las que pueden aparecer al cabo de un tiempo variable lesiones vesiculosas que pueden transformarse en ampollas tensas subepidérmicas de gran tamaño y contenido seroso o serohemático<sup>6</sup>. Se localizan principalmente en el tronco y en la superficie flexora de las extremidades, siendo infrecuente que se afecte la cabeza y el cuello. Esta entidad a veces cursa exclusivamente con prurito intenso y las únicas lesiones apreciables son excoriaciones, por lo que el PA debe tenerse en cuenta ante cualquier cuadro de prurito crónico en ancianos<sup>4</sup>. Existen diferentes hipótesis sobre su patogenia y se han relacionado diferentes fármacos con su patogénesis, aunque en muchos casos no se consigue identificar el agente causal. El diagnóstico es clínico, histológico e inmunológico; por lo que

**Figura 6.** Lesión ampulosa en talón (foto tomada con permiso de la paciente).



se requiere de derivación a dermatología para el diagnóstico definitivo mediante biopsia y análisis de inmunofluorescencia en el que se observan característicamente depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal. Asimismo, se pueden detectar en sangre anticuerpos circulantes contra los 2 antígenos del PA (BP180 y BP230), su determinación cuantitativa es útil para monitorizar a los pacientes<sup>4</sup>.

El PA suele ser una enfermedad autolimitada, aunque puede durar varios años. En caso de no retirar el fármaco causante, el pronóstico empeora y no se consigue la remisión completa<sup>3</sup>.

### LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A ANTIDIABÉTICOS ORALES

Las reacciones adversas cutáneas asociadas al uso de anti-diabéticos orales son poco frecuentes y acostumbran a ser leves<sup>7</sup>. La presentación clínica puede ser variable, hecho que puede dificultar su reconocimiento. El grupo farmacológico con mayor número de toxicodermias reportadas es el de las biguanidas (metformina), por ser las que más se utilizan. Sin embargo, los inhibidores de la DPP-4 cuentan con un gran número de toxicodermias descritas, sobre todo de enfermedades ampollas.

Todos los antidiabéticos orales, como cualquier fármaco, pueden causar reacciones de hipersensibilidad. A continuación, se detallan las lesiones cutáneas más frecuentes según el grupo farmacológico.

#### Lesiones cutáneas comunes de los antidiabéticos orales

##### Vasculitis leucocitoclástica

La vasculitis leucocitoclástica es la vasculitis más frecuente en la práctica diaria y puede aparecer tras procesos infecciosos o tras la introducción de un nuevo fármaco<sup>8</sup>. Se trata de una vasculitis de pequeño vaso que cursa con lesiones purpúricas palpables que pueden acompañarse de pápulas eritematosas, vesículas o ampollas, pústulas o placas. Suele afectar únicamente a la piel y localizarse en extremidades inferiores, aunque puede ir acompañado de artralgias, fatiga, fiebre o disminución del apetito<sup>8</sup>.

Se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica asociados al uso de metformina<sup>7,9</sup>.

##### Eritema multiforme

El eritema multiforme se ha asociado especialmente con el uso de biguanidas<sup>9</sup>, aunque también está descrito en la ficha técnica de las sulfonilureas.

El eritema multiforme es una dermatosis aguda que cursa con lesiones muco-cutáneas polimorfas que tienen la forma típica circular en diana<sup>10</sup>. Las lesiones suelen localizarse en dorso de manos, palmas y zonas extensoras. La presencia de estas lesiones tan típicas de forma aguda debe hacer plantear el diagnóstico de eritema multiforme como primera opción, especialmente si existe el antecedente de cuadro infeccioso (típicamente en el caso del virus herpes simple) o la introducción reciente de un nuevo fármaco<sup>11</sup>. Su curso suele ser benigno, leve y autolimitado aunque pueden existir brotes<sup>10</sup>.

##### Exantema fijo medicamentoso

Se ha descrito algún caso en la literatura de exantema fijo medicamentoso secundario a gliptinas<sup>12</sup> y a metformina<sup>13</sup>, aunque se trata de un efecto adverso muy infrecuente<sup>14</sup>.

La forma de presentación típica del exantema fijo medicamentoso es en forma de mácula solitaria edematosa, roja o violácea, bien definida y que puede variar en su tamaño (de pocos milímetros hasta 20 cm). Aparece minutos o pocas horas después de la exposición al fármaco desencadenante. Posteriormente se forman placas edematosas que pueden desarrollar vesículas y ampollas centrales, de contenido serohemorrágico, que al romperse provocan erosiones. Las lesiones pueden localizarse en la mucosa oral, en la mucosa genital o ser generalizadas. Una vez retirado el fármaco, las lesiones se vuelven costrosas y con descamación superficial y finalmente desaparecen tras 2-3 semanas, dejando una hiperpigmentación residual<sup>15</sup>.

##### Reacciones adversas medicamentosas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos son trastornos poco frecuentes que implican lesiones cutáneas extensas y afectación sistémica y que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. Incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) y la anafilaxia<sup>16</sup>. Los iDPP-4 son los antidiabéticos que más frecuentemente causan estas afectaciones graves<sup>9</sup>. Cabe recordar que estas entidades no son excluyentes de estos fármacos y se dan con más frecuencia con el uso de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivantes, etc.

### Lesiones cutáneas asociadas a cada grupo farmacológico

#### Biguanidas

Tal y como se ha comentado previamente, la metformina es el fármaco antidiabético que más toxicodermias documenta, debido a que es el más utilizado<sup>7</sup>. Según su ficha técnica, se trata de efectos adversos muy raros (<1/10.000) y suelen ser reacciones cutáneas leves tales como eritema, prurito o urticaria.

En la literatura encontramos casos descritos de erupción psoriasiforme, vasculitis leucocitoclástica y eritema multiforme por el uso de metformina<sup>7,9</sup>.

#### Sulfonilureas

Las sulfonilureas pueden asociarse a lesiones cutáneas de forma infrecuente<sup>11</sup>. Las más habituales son el eritema, el rash maculopapular y las reacciones ampollas. En casos aislados puede aparecer fotosensibilidad cutánea. En la ficha de la gliclazida y la glibenclamida indican que se pueden producir de forma infrecuente algunas de las reacciones adversas medicamentosas cutáneas severas comentadas en el apartado anterior así como vasculitis alérgicas, que en algunas circunstancias pueden implicar riesgo vital. La glimepirida puede provocar alopecia como efecto adverso raro.

Se han descrito casos de liquen plano asociado al tratamiento con sulfonilureas, con mejoría al retirar el fármaco y nuevo episodio de liquen al reintroducirlo<sup>7,9,17</sup>. También se han descrito casos de erupción psoriasiforme<sup>7,9</sup>.

#### Repaglinida

En el caso de la repaglinida, solamente se han descrito reacciones de hipersensibilidad en forma de eritema, picor, erupciones cutáneas y urticaria. En la literatura se describe algún caso aislado de reacción alérgica que cursa con un rash maculopapular a los pocos días de la introducción del fármaco y desaparece al retirarlo<sup>18</sup>.

#### Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)

Este grupo de fármacos cuenta con mayores reacciones adversas cutáneas descritas<sup>16</sup>, especialmente hay que señalar el aumento creciente de publicaciones referidas a casos de enfermedades ampollas autoinmunes inducidas por los inhibidores de DPP-4.

#### Penfigoide ampolloso (PA)

En los últimos 10 años hay múltiples casos descritos en la literatura de PA secundario sobre todo a vildagliptina<sup>19,20</sup>, aunque también los hay por sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y alogliptina.

En el estudio CARMELINA, 6.979 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterotrombótica o enfermedad renal fueron aleatorizados a recibir linagliptina (5 mg al día) o bien placebo. Se produjeron siete casos de PA (0,2 %) en el grupo tratado con linagliptina y ninguno en el grupo control tras 2,2 años de seguimiento<sup>21</sup>.

En el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido, hasta el 13 de abril de 2024, los siguientes casos de PA por cada principio activo: 36 por linagliptina, 29 por vildagliptina, 17 por sitagliptina, 2 por alogliptina y 1 por saxagliptina<sup>22</sup>.

Esta entidad puede aparecer tras pocas semanas o hasta casi 5 años después del uso del fármaco, aunque la media de tiempo son 9 meses<sup>23</sup>. Es importante conocer esta asociación, ya que el tiempo de aparición de las lesiones suele ser largo<sup>24,25</sup>, lo que dificulta su sospecha. Se han descrito algunos casos en los que ha aparecido tras un empeoramiento de la función renal en pacientes que llevaban años con el tratamiento<sup>5</sup>.

La forma de presentación más habitual es la presencia de ampollas tensas, eritema y prurito intenso<sup>23</sup>. No se conoce el mecanismo por el cual aparece el PA asociado a los iDPP-4. La DPP-4 es una proteína de membrana que también se expresa en diferentes tipos de células, como los queratinocitos o los linfocitos T. Uno de los mecanismos propuestos es que los inhibidores de la DPP-4 podrían modificar la respuesta inmunitaria al aumentar la activación de los eosinófilos en la piel por un mecanismo en el que intervienen citoquinas inflamatorias, que contribuiría a la formación de ampollas. Además, podrían alterar las propiedades antigénicas de la membrana basal y ocasionar el procesamiento o la destrucción del antígeno BP180<sup>25</sup>.

La mayoría de los pacientes mejoran con la retirada del fármaco y el tratamiento con corticoides tópicos, aunque algunos requieren también corticoides orales<sup>4,26</sup>. Estudios observacionales recientes muestran que este riesgo puede ser del doble respecto al de otros fármacos, aunque el riesgo absoluto es bajo<sup>25</sup>. Los sistemas de farmacovigilancia recomiendan notificar los casos encontrados para poder conocer mejor esta asociación<sup>25</sup>.

## Tiazolidindionas

En la ficha técnica de la pioglitazona se recoge la sudoración como efecto adverso poco frecuente. No se han encontrado casos reportados de efectos adversos cutáneos secundarios al uso de este grupo de fármacos<sup>7</sup>.

## Análogos de los receptores del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1)

En aquellos que son inyectables puede haber, aunque de forma infrecuente, reacciones en el lugar de inyección como eritema, prurito, induración del tejido o pequeños hematomas<sup>27</sup>. El prurito en el lugar de la inyección es el efecto adverso cutáneo más reportado<sup>28</sup>. En los ensayos clínicos con exenatida se notificó la hiperhidrosis con efecto adverso frecuente, mientras que la alopecia y la erupción maculopapular fueron poco frecuentes<sup>28</sup>.

En algunos casos, la administración de exenatida se ha asociado al desarrollo de paniculitis, aunque no se ha demostrado una asociación causal<sup>29,30</sup>. Se han descrito algunos casos de trastornos relacionados con alteraciones de los eosinófilos como la eosinofilia en sangre periférica, el pénfigo y penfigoide ampolloso con eosinofilia, la nefritis intersticial aguda, la paniculitis eosinofílica y la hepatitis eosinofílica<sup>31</sup>.

## Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2)

Por su mecanismo de acción pueden provocar vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas. También pueden causar micosis en la zona genital<sup>32,33</sup>.

En la ficha técnica de la empagliflozina se recoge el prurito generalizado y el exantema como reacciones adversas frecuentes, por lo que es otro grupo de fármacos a considerar en el paciente con prurito generalizado primario.

## REFLEXIONES Y CONCLUSIONES

Este caso clínico remarca la importancia de conocer los efectos adversos más frecuentes de los fármacos que prescribimos y nos recuerda que algunas veces los síntomas de los pacientes pueden deberse a reacciones adversas medicamentosas. Los fármacos antidiabéticos, como otros fármacos, pueden provocar reacciones adversas cutáneas. Algunos efectos adversos pueden tener lugar a los pocos días de que se inicie el tratamiento, pero otras veces los síntomas pueden aparecer tras meses de tratamiento, lo que dificulta su sospecha.

Es importante conocer la asociación del PA con los inhibidores de la DPP-4<sup>34</sup>, ya que su incidencia está al alza y se han registrado varios casos. La forma de presentación típica es el prurito generalizado que precede a la aparición de lesiones ampollasas y que suele presentarse en personas de edad avanzada. Ante la sospecha, se debe retirar el fármaco y pautar corticoides tópicos. En caso de no retirar el fármaco causante, el pronóstico empeora, la respuesta al tratamiento es discreta y no se consigue la remisión completa<sup>3</sup>.

Por último, los autores queremos animar a los lectores a notificar aquellas reacciones adversas medicamentosas a los sistemas de farmacovigilancia, con el fin de contribuir a mejorar el conocimiento sobre la seguridad de los fármacos que prescribimos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Olmos Carrasco O. Prurito generalizado primario. En: Guía de actuación en Atención Primaria. 5.a ed. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2023:866-9.
2. Navarro-Triviño FJ. Prurito en dermatología. Enfermedades y su tratamiento. Parte 2. Actas Dermosifiliogr. 2023;114(7):613-26.
3. Prugnit-Rouanet M, Delaumenie S, Couraud A, Audevard D, Rouanet J, Bedane C. Gliptin-induced bullous pemphigoid: withdrawal of gliptin allows for faster control of the disease. Eur J Dermatology. 2022;32:368-72.
4. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(4):328-46.
5. Sánchez López-Muelas B. Penfigoide ampolloso asociado al tratamiento con linagliptina en pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. Endocrinol, Diabetes y Nutr. 2019;66(5):338-42.
6. 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):2011.

7. Amores Alguacil M, Giménez García R. Toxicodermias por antidiabéticos orales. Revisión y puesta al día. Universidad de Valladolid; 2018.
8. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo JA, Suárez-Fernández R. Cutaneous Vasculitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(3):179-91. doi: 10.1016/j.adengl.2011.06.001.
9. Makrantonaki E, Jiang D, Hossini AM, Nikolakis G, Wlaschek M, Scharffetter-Kochanek K, et al. Diabetes mellitus and the skin. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):269-82. doi: 10.1007/s11154-016-9373-0.
10. Goicoechea-García M, Sierra-Santos L, Rivera F. Lesiones mucocutáneas sugestivas de eritema multiforme por desencadenante atípico. *Rev Clin Med Fam.* 2020;13(2):149-52.
11. Rizo-Potau D, Marti-Marti I, Fustà-Novell X. Erythema multiforme. *Med Clin (Barc).* 2021;156(10):533. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.063.
12. Gupta M, Gupta A. Fixed drug eruption to sitagliptin. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;14(1):2-4.
13. Steber CJ, Perkins SL, Harris KB. Metformin-induced fixed-drug eruption confirmed by multiple exposures. *Am J Case Rep.* 2016;17:231-4.
14. Al Masri D, Fleifel M, Hirbli K. Fixed Drug Eruption Secondary to Four Anti-diabetic Medications: An Unusual Case of Polysensitivity. *Cureus.* 2021;13(10).
15. Avilés Izquierdo J, Huerta Brogeras M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaíta P. Exantema fijo medicamentoso. *Med Integr.* 2002;60(6):251-5.
16. Zaresharifi S, Niroomand M, Borran S, Dadkhahfar S. Dermatological side effects of dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors in diabetes management : a comprehensive review. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2024;1-6. doi: 10.1186/s40842-024-00165-w.
17. 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.
18. Rojas P, Sánchez L, Santos A, Gómez M, Blanco H, Laguna J. Hypersensitivity to repaglinide. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):245-7.
19. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid with Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients with Diabetes: Estimating the Risk of the New Agents and Characterizing the Patients. *JAMA Dermatology.* 2018;154(10):1152-8.
20. 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.* 2018;57(7):810-6.
21. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(1):69-79.
22. AEMPS. Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano. [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion>
23. Sun L, Wang C, Wu C, Zhou Y, Wang C. Analysis of the clinical characteristics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-induced bullous pemphigoid. *Ann Pharmacother.* 2022;56:205---12.
24. 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 Dermosifiliogr.* 2020;111(3):249-53.
25. Generalitat de Catalunya Departament de Salut. Penfigoide ampolloso asociado a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptinas). *Butlletí Farm Catalunya.* 2019;17(4):13-6.
26. Sánchez Ibáñez RM, Rodríguez Jiménez MS, Díaz Molina S, Carrasco Barrio Y. Penfigoide ampolloso secundario a vildagliptina. *Rev Clín Med Fam.* 2020;13(2):162-5.
27. Aylwin H. CG. New Drugs for Treatment of Diabetes Mellitus. *Rev Medica Clin Las Condes.* 2016;27(2):235-56.
28. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud.* 2014;11(3-4):202-30.
29. Shan SJ, Guo Y. Exenatide-induced eosinophilic sclerosing lipogranuloma at the injection site. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(6):510-2.
30. Boysen NC, Stone MS. Eosinophil-rich granulomatous panniculitis caused by exenatide injection. *J Cutan Pathol.* 2014;41(1):63-5.
31. Posso-Osorio I, Vargas-Potes CJ, Mejía M, Cañas CA. Eosinophil-related diseases during treatment with glucagon-like peptide one receptor (GLP-1 RA): a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2023;42(9):2501-6. doi: 10.1007/s10067-023-06612-w.
32. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional. *Semergen.* 2018;44(1):23-9.
33. 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 (Lausanne).* 2017;8(January).
34. Garriga Casanovas A. Bullous pemphigoid associated with dipeptidil peptidase-4 inhibitors. *Aten Primaria.* 2023;55(4):10-2. doi: 10.1016/j.aprim.2023.102587.