

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 17, n.º 4 • julio - septiembre 2019



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Penfigoide ampoloso asociado a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptinas)
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS

Penfigoide ampoloso asociado a inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptinas) ■

El penfigoide ampoloso (PA) es una enfermedad autoinmune de la piel, caracterizada por ampollas **subepidérmicas** que dejan manchas pigmentarias y que se manifiesta, sobre todo, en la **edad avanzada**. El pénfigo, en cambio, es un trastorno ampoloso intraepidérmico inducido por acantólisis y que puede manifestarse a cualquier edad. El PA se produce por autoanticuerpos circulantes (sobre todo, de tipo IgG) contra proteínas de los hemidesmosomas (BP180 y BP230), responsables de la adhesión entre la epidermis y la dermis. Se han implicado, en relación con el PA, distintos factores, como la radioterapia, las quemaduras, la exposición a radiación ultravioleta, los traumatismos y los procedimientos quirúrgicos, así como algunos fármacos.¹

El **penfigoide inducido por fármacos** se presenta en personas más jóvenes y tiene mejor pronóstico, con una buena respuesta al tratamiento tras haber retirado el fármaco sospechoso y con menos recurrencias o sin ellas.² Se ha descrito asociado al tratamiento con diuréticos (espironolactona, furosemida), antipsicóticos, antibióticos, anti-TNF alfa e inhibidores

de PD-1/PD-L1 (pembrolizumab y nivolumab),³ entre otros, y recientemente también se han notificado casos en pacientes tratados con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).⁴ La mayoría de los casos mejoran con la retirada del fármaco y el tratamiento con corticoides.

■ Las gliptinas

Después de la comercialización de los inhibidores de la DPP-4 o gliptinas, se han descrito varios casos de PA en pacientes con diabetes *mellitus* tratados con estos fármacos, sobre todo con vildagliptina⁵ y linagliptina,^{6,7} pero también con sitagliptina, alogliptina,⁸ teneligliptina⁹ y anagliptina¹⁰ (estas dos últimas, no comercializadas en España). En respuesta a estas señales de seguridad, las agencias reguladoras incluyeron este riesgo en las fichas técnicas de este grupo de fármacos.

Para la **linagliptina**, este riesgo se incluye no solo entre las reacciones adversas, sino también en el apartado de advertencias y precauciones de su ficha técnica.¹¹ En el estudio CARMELINA, 6.979 pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular aterotrombótica o enfermedad renal fueron aleatorizados a recibir linagliptina (5 mg al día) o bien placebo, a fin de evaluar la seguridad cardiovascular y renal de la linagliptina. Tras un seguimiento medio de 2,2 años, entre las reacciones adversas se produjeron siete casos de penfigoide (0,2%) en el grupo tratado con linagliptina y ninguno en el grupo que recibió placebo, y cinco casos de lesiones cutáneas

(0,2%) en el grupo tratado con linagliptina y uno en el grupo sometido a placebo (< 0,1%).¹² En el apartado de reacciones adversas de las fichas de **vildagliptina** y **sitagliptina** figuran casos notificados de lesiones cutáneas exfoliantes y ampollosas, como el PA, durante la fase de poscomercialización. Se debe interrumpir el tratamiento si se sospecha PA.

En un estudio retrospectivo de 82 casos (pacientes con PA) y 328 controles (con diabetes pero sin PA) identificados en un centro de referencia de enfermedades ampollosas autoinmunes en Israel, la ingesta de un inhibidor de la DPP-4 se asoció, en general, a un incremento de tres veces el riesgo de PA (*odds ratio* —OR— ajustada de 3,2).¹³ Las OR ajustadas para vildagliptina y linagliptina fueron de 10,7 y 6,7, respectivamente. La asociación del uso del inhibidor de la DPP-4 con PA fue independiente del uso de metformina y fue más fuerte entre los hombres (OR = 4,46) que entre las mujeres (OR = 1,88) y en los pacientes de menos de 70 años (OR = 5,59). Los pacientes con PA asociado a un inhibidor de la DPP-4 presentaban más implicación de la mucosa (22,2%) que los no expuestos a inhibidores de la DPP-4 (6,5%). La clínica mejoró al interrumpir el tratamiento. En otro estudio de casos y controles de base poblacional llevado a cabo en Corea, con 670 casos (pacientes con diabetes y PA) y 670 controles (solo con diabetes), el uso de un inhibidor de la DPP-4 se asoció a un incremento significativo del riesgo de desarrollar PA (OR = 1,58). Entre todos los inhibidores de la DPP-4 prescritos, el riesgo más elevado se asoció con el uso de vildagliptina (OR ajustada = 2,70).¹⁴

En una revisión sistemática de cuatro estudios de casos y controles, el uso de inhibidores de la DPP-4 se asoció a tres veces mayor riesgo de PA, con una OR agrupada de 10,16 con vildagliptina y de 6,13 con linagliptina.¹⁵ Más recientemente, en una revisión sistemática y un metaanálisis ajustado de cinco estudios de casos y controles, se observó una asociación significativa entre el uso de inhibidores de la DPP-4 y el PA (OR = 2,13), y esta asociación era más fuerte con vildagliptina (OR = 5,08) que con linagliptina (OR = 2,87).¹⁶ En ninguna de las dos revisiones la sitagliptina se asoció a un riesgo significativo de PA.

Por otra parte, en un estudio de casos y controles a partir de un registro finlandés de pacientes, no se encontró asociación entre otros fármacos para la diabetes, como la metformina, y el riesgo de PA.¹⁷ Según los autores, estos resultados sugieren que los fármacos para la diabetes distintos de los inhibidores de la DPP-4 se pueden considerar seguros en pacientes con PA.

Recientemente, en un amplio estudio de cohortes de base poblacional, el uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con, al menos, el doble de riesgo de PA en pacientes con diabetes de tipo 2 (47,3 comparado con 20 por 100.000 años-persona con otros fármacos para la diabetes; HR = 2,21), aunque el riesgo absoluto era bajo.¹⁸ El riesgo aumentaba de

forma gradual con duraciones de uso más largas y alcanzaba un máximo tras 20 meses de tratamiento (HR = 3,60).

A pesar de las limitaciones y los sesgos inherentes a los estudios observacionales, el análisis ajustado muestra una asociación significativa entre el uso de inhibidores de la DPP-4 y la aparición de PA, y la vildagliptina se ha asociado a un riesgo más elevado. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas para los dermatólogos y para los pacientes con diabetes tratados con estos fármacos.

■ Mecanismo

Los mecanismos subyacentes a la aparición del PA asociado a las gliptinas no son evidentes. La DPP-4 (también conocida como CD26) es una proteína de membrana que además se expresa en diferentes tipos de células, como los queratinocitos o los linfocitos T, y que puede contribuir a la producción de citocinas, la diferenciación de tejidos y el metabolismo del colágeno. 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 zona de la membrana basal, al modificar la actividad de las proteasas y ocasionar el procesamiento o la destrucción del antígeno BP180. Se ha propuesto, también, que la respuesta IgG contra otras regiones BP180 diferentes del dominio NC16A podría ser patogénicamente relevante para la aparición del PA inducido por un inhibidor de DPP-4. Finalmente, se debe tener en cuenta que puede existir una predisposición genética.¹⁵

Los pacientes con PA inducido por un inhibidor de la DPP-4 pueden presentar un fenotipo inflamatorio o no inflamatorio. En tres centros españoles se identificaron ocho pacientes con PA y tratados con gliptinas (cinco con vildagliptina, dos con linagliptina y uno con sitagliptina).¹⁹ De estos pacientes, cuatro presentaron el fenotipo inflamatorio clásico de PA, y cuatro, el fenotipo no inflamatorio. El ELISA para el BP180 (dominio NC16A) fue positivo en seis pacientes en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes reaccionaron a más de un sitio antigénico BP180 (dominio LAD-1 o C-terminal). Dos pacientes no mostraron ninguna reacción contra el dominio NC16A de BP180 ni al ELISA ni al inmunoblot, pero reconocieron LAD-1 o tanto LAD-1 como C-terminal. Solo uno de los pacientes con NC16A negativo tenía un subtipo no inflamatorio de PA.

En un estudio con 275 casos de diabetes (221 tratados con un inhibidor de la DPP-4 y 54 no tratados), se ha observado que la exposición a un inhibidor de la DPP-4 puede inducir el desarrollo de autoanticuerpos anti-BP180 en pacientes con diabetes, incluso

aunque no presenten síntomas clínicos de PA. La edad sería un factor de riesgo.²⁰

Se ha observado que los pacientes japoneses con PA inducida por estos fármacos tienden a presentar un fenotipo no inflamatorio, con menos eritema que en el PA normal, y que los autoanticuerpos se dirigen a diferentes epítomos de la BP180. Además, se ha identificado el HLA DQB1*03:01 como principal haplotipo en estos pacientes. En poblaciones europeas no parece que haya grandes diferencias entre las características clínicas e inmunológicas del PA asociado a gliptinas y las del PA «regular».²¹

■ Notificaciones recibidas

En un análisis de la base de datos de notificaciones de reacciones adversas de Japón de abril del 2004 a noviembre del 2017, se detectaron 769 casos de PA. Los hombres representaban el 58% de los casos (446 casos) y los pacientes de más de 60 años, el 82% (630 casos). El fármaco implicado más a menudo fue la vildagliptina (288 casos), seguida de la sitagliptina (102 casos), la teneligliptina (86 casos), la linagliptina (64 casos) y la furosemida (46 casos). El tiempo medio para aparecer la reacción tendía a ser largo: de 508 días (para la vildagliptina). La recuperación o mejora se produjo en el 66,3% de los casos. El análisis de los años en que se notificaron los casos reveló que el número de casos de PA había aumentado rápidamente en los últimos años.²²

En un centro de farmacovigilancia de Francia se recibieron, en el periodo de marzo del 2008 a noviembre del 2012, 41 notificaciones de PA por gliptinas (28 con vildagliptina, 12 con sitagliptina y una con saxagliptina). El inicio de la aparición de los síntomas fue de una media de nueve meses (de 10 días a 24 meses) y la mayoría se resolvieron un mes después de haberse interrumpido el tratamiento.²³

En el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido, hasta el 30 de junio de 2019, 215 notificaciones de sospechas de reacciones adversas por linagliptina, 407 por vildagliptina, 626 por sitagliptina, 43 por saxagliptina y 9 por alogliptina, de las cuales 28 (13%), 38 (9,3%), 17 (2,7%), 1 (2,3%) y 1 (11%), respectivamente, han sido notificadas como enfermedades ampollasas.²⁴

■ Conclusión

El PA es una reacción adversa descrita en pacientes tratados con gliptinas o inhibidores de la DPP-4, especialmente de vildagliptina, linagliptina y teneligliptina. El tiempo de aparición de los síntomas suele ser largo, habitualmente de meses, y la mayoría de los pacientes mejoran con la retirada del fármaco y el tratamiento con corticoides. Los resultados de estudios observacionales recientes muestran que este riesgo puede ser del doble respecto al de otros fár-

macos para la diabetes, aunque el riesgo absoluto es bajo. Estos hallazgos tienen relevancia clínica para los pacientes con diabetes que reciben tratamiento con estos fármacos.

Aunque es un efecto adverso descrito con las gliptinas, la **notificación** de cualquier sospecha de PA en pacientes tratados con estos fármacos nos ayudará a conocer mejor esta asociación.

Bibliografía

1. García Castro R, Godoy Gijón E, González Pérez AM, Román Curto C. Bullous pemphigoid and DPP4 inhibitors. *Med Clin (Barc)*. 2019; 18 juliol.
2. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1133-40.
3. Lopez AT, Khanna T, Antonov N, Audrey-Bayan C, Geskin L. A review of bullous pemphigoid associated with PD-1 and PD-L1 inhibitors. *Int J Dermatol*. 2018;57:664-69.
4. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2019;94:133-46.
5. Nishie W. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: a recently recognized autoimmune blistering disease with unique clinical, immunological and genetic characteristics. *Immunol Med*. 2019;42:22-28.
6. Esposito I, Moretta G, Peris K, De Simone C. Linagliptin-induced bullous pemphigoid. *Int J Dermatol*. 2017;56:1467-9.
7. Sánchez López-Muelas B, Muray Cases S, Illán Gómez F, García Guzmán G, Arjonilla Sampedro ME. Bullous pemphigoid associated with linagliptin treatment in diabetic patients with chronic kidney disease. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:338-9.
8. Takata Y, Higashiyama M, Tanaka A, Suzuki S, Miura H, Fujiwara S. Alogliptin-induced bullous pemphigoid associated with HLA-DQB1*03:01: a case report. *Int J Dermatol*. 2019;58:e132-e133.
9. Guliani A, Bishnoi A, Aggarwal D, Parsad D. Teneligliptin-associated bullous pemphigoid in an elderly man with diabetes. *Postgrad Med J*. 2018;94:662-63.
10. Yoshiji S, Murakami T, Harashima SI, Ko R, Kashima R, Yabe D, et al. *J Diabetes Investig*. 2018;9:445-47.
11. Ficha técnica de linagliptina (Trajenta®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11707004/FT_11707004.html
12. 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*. 2019;321:69-79.
13. 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 Dermatol*. 2018;154:1152-8.
14. Lee SG, Lee HJ, Yoon MS, Kim DH. Association of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Use With Risk of Bullous Pemphigoid in Patients With Diabetes. *JAMA Dermatol*. 2019;155:172-77.
15. Kridin K, Cohen Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 5 d'octubre.
16. Phan K, Charlton O, Smith SD. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2019; 19 junio.
17. Varpuluoma O, Försti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Tasanen K, et al. Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: A Finnish nationwide case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1034-38.
18. Douros A, Rouette J, Yin H, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Bullous Pemphigoid Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 10 junio.
19. 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;57:810-6.
20. Izumi K, Nishie W, Beniko M, Shimizu H. A Cross-Sectional Study Comparing the Prevalence of Bullous Pemphigoid Autoantibodies in 275 Cases of Type II Diabetes Mellitus Treated With or Without Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors. *Front Immunol*. 2019;10:1439.
21. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:1238.
22. Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Dermatol*. 2019;46:240-4.
23. Anónimo. Gliptines: pemphigoides bulleuses. *Rev Prescrire*. 2014;34:829.
24. AEMPS. Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano. 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/>

Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Textos completos de estas comunicaciones

Nota informativa (fecha y vínculo)	Riesgos	Recomendaciones
<p>Daratumumab (▼Darzalex): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B 27 de junio de 2019 Alerta de seguridad con referencia 2019069</p>	<p>Se han identificado casos —algunos con desenlace mortal— de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), tanto en ensayos clínicos como mediante la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, en pacientes tratados con daratumumab.</p> <p>Generalmente, la reactivación se ha producido durante los seis primeros meses de tratamiento y, en casi todos los casos, en pacientes con factores de riesgo previos.</p>	<p>Se requiere llevar a cabo un cribado del VHB antes de iniciar cualquier tratamiento con daratumumab, y en los pacientes en tratamiento para los que no se disponga de esta información.</p> <p>En caso de serología positiva, se requiere monitorización clínica y analítica durante el tratamiento y hasta seis meses después de haber finalizado el tratamiento, para identificar infección activa por el VHB.</p> <p>Se debe suspender el tratamiento con daratumumab en caso de reactivación del VHB.</p>
<p>Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores de medicación 18 de julio de 2019 Alerta de seguridad con referencia 2019075</p>	<p>A raíz de nuevos casos graves de errores de administración diaria en lugar de semanal de metotrexato, se reforzarán las advertencias de uso en los materiales informativos y en los envases de estos medicamentos. También se elaborarán materiales informativos de prevención de riesgos para profesionales sanitarios y pacientes.</p>	<p>Es necesario informar detalladamente del tratamiento y asegurarse de que los pacientes entienden y pueden seguir correctamente las instrucciones de la pauta semanal de metotrexato.</p> <p>Se debe recordar la importancia de seguir la pauta semanal y cabe incidir en los riesgos de una administración más frecuente al inicio y durante el tratamiento.</p> <p>Se requiere reforzar la información en la dispensación en la oficina de farmacia.</p>
<p>Fingolimod (▼Gilenya®): contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no utilicen medidas de anticoncepción eficaces 26 de julio de 2019 Alerta de seguridad con referencia 2019080</p>	<p>La exposición intrauterina a fingolimod duplica el riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores (cardiovasculares, renales y musculoesqueléticas) respecto a la población general.</p>	<p>Se contraindica la administración de fingolimod en embarazadas y en mujeres en edad fértil que no toman medidas eficaces de anticoncepción.</p> <p>Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que tienen que tomar medidas de anticoncepción desde el inicio del tratamiento y hasta dos meses después de haber finalizado el tratamiento. En caso de embarazo durante el tratamiento, este tratamiento se debe suspender.</p>
<p>Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, fisura palatina) después de su uso durante el primer trimestre del embarazo 12 de septiembre de 2019 Alerta de seguridad con referencia 2019093</p>	<p>En hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo se produce un ligero incremento del riesgo de defectos de cierre orofaciales.</p>	<p>No se puede administrar ondansetrón durante la gestación, sobre todo durante el primer trimestre.</p> <p>Se debe informar a todas las pacientes en edad fértil que requieran ondansetrón o estén en tratamiento con este medicamento del riesgo de este tipo de defectos, y hay que recomendar el uso de medidas anticonceptivas eficaces.</p>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comité editorial Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Anna Jambriana, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones y bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Depósito Legal B-6420-2003

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>