

MEJORANDO MI FORMACIÓN EN CUARENTENA

Lectura resumida del artículo

Jedlowski, P.M., Te, C.H., Segal, R.J. et al. desde Tucson , Arizona USA
Cutaneous Adverse Effects of Diabetes Mellitus Medications and Medical
Devices: A Review. *Am J Clin Dermatol* 20, 97–114 (2019).

Nota

Comentarios del comentador en bastardilla.

En negrita las los títulos y las patologías/lesiones descritas

Se recomienda lectura de la tabla 2 del artículo original ya que, figuran entidades no desarrolladas en el texto y cada patología tiene la bibliografía.

Llamativamente el grupo de biguanidas a la que pertenece la metformina no figura en el artículo (existen pocas reacciones adversas descritas a dicha droga de amplio uso que figuran en anexo)

Que disfruten la lectura

martalaforgia@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Varios efectos adversos cutáneos están asociados con medicamentos para la diabetes mellitus y dispositivos médicos, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ampolloso, angioedema, dermatitis de contacto, lipohipertrofia, y lipoatrofia. Los efectos adversos cutáneos de los medicamentos para la diabetes. y los dispositivos médicos pueden complicar el efectivo control de la glucemia, causar una mala adherencia al tratamiento y causar angustia significativa al paciente. Los efectos adversos cutáneos asociados con el uso de medicamentos y dispositivos para la diabetes pueden prevenirse y / o tratarse de manera efectiva, pero la conciencia de su importancia entre los proveedores es necesaria

Diabetes mellitus es una enfermedad con prevalencia creciente que se asocia a significativa morbilidad y mortalidad En USA, en 2015, 30.3 millones de estadounidenses (9.4% de la población) tenían DBT con el consiguiente distress y l a billonaria carga de gastos.

Las manifestaciones cutáneas de la DBT tipo 1 y 2 son reconocidas, y también las causadas por los ttos o dispositivos de control de la DBT, deben serlo.

LIPOHIPERTROFIA

Es la complicación más común de la inyección de insulina con una prevalencia de aprox 38% de los pacientes tanto T1 como T2 que usan insulina. Consiste es un edema blando

de consistencia similar a la goma, con HP normal de los componentes epidérmicos e hipertrofia nodular de los adipocitos dérmicos. Ocurre x las propiedades anabólicas de la insulina, que promueve la síntesis de proteínas y grasa.

Se asocia a alteración de la absorción y de un empeoramiento de la glucemia (en promedio se requieren 15 U diarias más). Los factores de riesgo incluyen incremento de la dosis total diaria de insulina, agujas de mayor tamaño, el rehuso de las mismas, falta de rotación sistemática del sitio de inyección (la relativa anestesia de la lesión vuelve a ése, el sitio el preferido para inyectar), HbA1c por encima del 9%, y duración de la DBT/ tratamiento con insulina. El manejo refiere evitar los factores de riesgo evitables **rotar el sitio de inyección y rehúso de agujas.**

LIPOHIPOTROFIA

Tiene una prevalencia actual de 0.4–2.4% los T1. Se presenta clínicamente como una depresión con pérdida de grasa en TCS lo que resulta en una indentación palpable sitio de inyección. Históricamente fue una respuesta a las impuezas de las suspensiones de insulín x uso de insulina no-humana pero se ha visto con los análogos de insulina. Se ha postulado una hipótesis inmunológica sustentada x altos títulos de atc anti insulina y un infiltrado local de linfocitos y eosinófilos . Se asocia a absorción irregular de la insulina. El tratamiento propuesto incluye corticoides sistémicos; se ha visto remisión total con la inyección conjunta de la insulina con betametasona y cromolín sulfato tópico. La ubicación de la bomba de insulina cerca de la lesión puede contribuir al tto.

ALERGIA A LA INSULINA

Actualmente su prevalencia ronda el 2%, y solo 1/3 son a la insulina misma, los restantes corresponden otros componentes como protamina, zinc, y meta-cresol. Las reacciones pueden ser de HS tipo I, II y IV siendo las inmediatas (I) más comunes. Las mismas pueden ser locales y/o sistémicas y llegar a la anafilaxia. Ambas pueden ocurrir por varios análogos de la insulina. Para el manejo primero se cambia la preparación , si no se controla luego de varios cambios y luego de prick test con los distintos análogos se debe proceder con la desensibilización. Dado que las reacciones tipo I son Ig E mediadas se ha probado con éxito omalizumab.

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DPP-4) COMO SITAGLIPTINA Y VILDAGLIPTINA

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) (una glucoproteína integral de membrana con actividad de proteasa) impiden el clivaje de las incretinas, una serie de hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos produciendo secreción de insulina por el páncreas y la disminución en los niveles de glucosa en sangre

Los IDPP-4 se han asociado a penfigoide ampollar (PA), penfigoide de mucosas (PM), angioedema, y fotosensibilidad expresada por placas edematosas

Penfigoide ampollar (PA)

Ha sido relacionado con DBT y 20% de los pacientes T2 tiene ese diagnóstico comparado con 2.5% de los controles, pero recientemente esa prevalencia aumentó y la relación incluía el uso de los IDPP4 no con otros hipoglucemiantes

Si bien la patogénesis del PB es incompletamente entendida se lo ha asociado a enfermedades neurológicas e infecciones virales. Otras co-morbilidades incluyen hipertensión, DBT T2, historia de malignidad y EPOC. Dentro de los mecanismos propuestos se incluyen inmuno disregulación inducida x droga en individuos susceptibles, mimetismo molecular y haptización de la droga con las proteínas de la MB.

PA comprende el 3% de todos los efectos adversos de los IDPP-4, siendo el riesgo estadísticamente significativo y más frecuente con vildagliptina and sitagliptina . Pocos estudios han caracterizado al PA relacionado con IDPP-4, pero se ha visto que se trata del PA atípico no inflamatorio que no tiene eritema, esa variante tiene positividad para los atc contra la porción media del colágeno XVII/BP180 y es negativa para NC16A (el dominio extracelular juxtamembrana), por lo que , 21–50% de los pacientes con NC16A-negativo, PA atípico no inflamatorio tiene historia positiva a IDPP-4. Distintos estudios muestran disminución de la infiltración local de eosinófilos, disminución de eosinófilos periféricos y mayor compromiso mucoso

El tratamiento incluye retirar la droga ofensora y uso de corticoides sistémico en primera línea con otros IS como alternativa

Penfigoide de mucosas (PM)

Además del PA los IDPP-4 han sido asociados también con el penfigoide de membranas mucosas, que causa, sobre todo en ojos y boca, cicatrices y fibrosis. Cuando PM está asociado a IDPP-4, se asocia a más lesiones cutáneas y menos mucosas. Ambas patologías PA y PM se caracterizan x atc séricos contra el Atg PA2 pero difieren en el dominio del blanco, pero esto no es fácil de diferenciar. El tratamiento incluye suspender la droga y un agresivo manejo de IS para evitar secuelas invalidantes.

Angioedema

Angioedema es clásicamente relacionado con IECA y causado por acumulación de bradiquinina y sustancia P, secundaria a la inhibición de su ruptura que causa ECA. Eso mismo también es causado por los IDDP-4, ya que DDP-4 también degradan bradiquinina y sustancia P, lo que en principio contraindica el uso de conjunto de ambas drogas. Los IDDP-4 con mayor riesgo en orden decreciente en base a modelos de predicción son vildagliptina > sitagliptina > alogliptina > saxagliptina. El tto de los casos graves incluye uso IV de C1 esterasa-inhibitor recombinante (Cynrise)..

SULFONILUREAS

Las sulfonilureas son una clase agentes hipoglucemiantes orales con acción liberación endógena de insulina desde las células pancreáticas β por unión a los canales de potasio ATP sensibles. Pueden causar dermatitis por contacto (DAC) en pacientes sensibilizados a compuestos “para” (ácido para-aminobenzoico). Dermatitis por contacto sistémica ha sido comunicada en pacientes sensibilizados x vía tópica a los compuestos “para”, luego de largo tiempo de toma de clorpropamida o tolbutamida. Esta información sugiere posible reacción cruzada con otros compuestos “para”o sulfa como los atb , sin embargo existen diferencias químicas entre las sulfonamidas atb y no atb, por lo que una verdadera reacción cruzada sería rara.

Las reacciones cutáneas a las sulfonamidas ocurren en 2–4% de los que toman dichos fármacos y son frecuentemente de (hipersensibilidad) HS tipo IV..

Las sulfonilureas de primera (tolbutamida y clorpropamida) y de segunda generación (glipizida, glimepirida, glyburida) han sido implicadas en múltiples reacciones: **eritrodermia, erupciones liquenoides, dermatitis por contacto sistémicas, vasculitis leucocitoclástica, SSJ, dermatosis purpúrica pigmentaria y eritema multiforme**

El manejo incluye la evitación del ofensor y el tto convencional. La recomendación para reacciones anafilácticas por compuestos sulfonamida contraindica su uso, tanto los atb como los no atb, incluyendo las sulfonilureas; mientras que para el resto de las reacciones, si el uso fuera necesario, sus efectos deben ser observados con precaución, (puede ocurrir SSJ u otra reacción grave cuyo manejo puede referenciarse a la literatura).

MEGLITINIDAS

Son igual que las sulfonilureas, agentes secretagogos de insulina que actúan en el mismo canal que ellas aunque en un diferente sitio alostérico. Las reacciones cutáneas a este grupo son raras, pero, **DAC** a repaglinida se ha descrito y confirmado x patch test. Otro estudio refiere **rash y dermatitis** en 6/892 pacientes relacionado con nateglinida.

AGONISTAS DEL PÉPTIDO 1 SÍMIL GLUCAGON

Los P1SG son medicaciones hipoglucemiantes inyectables que se unen al receptor de péptido 1 similar Glucagon endógeno en las células β pancreáticas con mayor afinidad que el endógeno y son más efectivos en aumentar la secreción de insulina y disminuir la liberación de glucagón por el páncreas.

Con las formulaciones actuales de inyección semanal como exenatide se ha descrito formación de **nódulos subcutáneos** en 7–12% de los pacientes y prurito en 5%; sin embargo los efectos son leves y muy raramente implican discontinuación. En un estudio que examinó uso de exenatide 2 v x d vs 1 x sem se observaron más efectos con la administración semanal (**induración, dolor, prurito, hematomas y eritema**), lo que se atribuye a las microesferas de poly-(D,L-lactide-co-glycolide) (PLG) que contiene la preparación semanal. Su tamaño depende del volumen y profundidad del inyectado y, si bien tienden autorresolverse, no deben manipularse ya que dicha acción podría facilitar la absorción sistémica con aparición de taquicardia, diarrea, y náuseas.

INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA (IAG)

Son medicamentos antidiabéticos orales utilizados para DBT tipo 2 que funcionan al prevenir la digestión de los carbohidratos. Tienen escasos reportes de efectos adversos: 2 casos de **PEGA** por acarbosa que resolvieron con discontinuación.

DISPOSITIVOS PARA EL MANEJO DE LA DBT

El uso de dispositivos en el manejo de la diabetes es muy amplio. e incluye ICIS (bombas de insulina) y MCG subcutáneamente insertados. CSII fue desarrollado originalmente para su uso en pacientes con DM1, pero recientemente se ha adoptado para su uso en

pacientes con DM2. La utilidad de ICIS en T2 se basa en el beneficio de la disminución de la variabilidad de la glucosa en sangre y así, mejorar el control metabólico y glucémico a largo plazo. Las reacciones dermatológicas a ICIS son multifactoriales y pueden ocurrir en respuesta a la insulina misma, inadecuado sitio de infusión o reacciones a componentes de la bomba. Los efectos adversos dermatológicos de estos dispositivos pueden estar minimizados debido a que, los candidatos para bombas de insulina, tienden a ser altamente motivados, competentes en el conteo de carbohidratos y deseosos de un mejor control glucémico.

Infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) / Bomba de insulina y Monitores continuos de glucosa (MCG)

Al igual que en sitio de inyección de insulina se encontró **lipohipertrofia** con ICIS (en pediátricos con DBT tipo 1 en 45 a 47% de los pacientes). Para evitarla monitorear los sitios por parte de pacientes y médicos: la rotación adecuada de los sitios de infusión de insulina es esencial.

Lipoatrofia en los pacientes con DBT tipo 1 tratados con ICIS, corresponde al 1% de los efectos adversos cutáneos, y en general ocurrieron en menos del 1% de los pacientes.

Cicatrices son una complicación dermatológica común del uso de ICIS y comprende el 49% de los efectos adversos cutáneos. Son el resultado de pinchazos repetidos en la misma ubicación, lo que puede provocar una cicatriz purpúrica con hiperpigmentación, que es particularmente evidente en pacientes anticoagulados. La HP muestra acantosis epidérmica con aumento de colágeno en el papilar dermis. Tanto para ICIS como para MCG, el desarrollo de cicatrices se asoció con la edad, el uso de crema barrera, duración de ICIS de menos de un año y un historial de la enfermedad atópica. Para evitarlas hay que recomendar rotación regular del sitio de inserción de la cánula; se recomienda al menos 2 pulgadas lejos de los sitios de inserción, en ángulo de 45 °, a 1 pulgada de sitios en ángulo de 90 °, y a 2 pulgadas de distancia de los MCG. Utilizar equipos de infusión de bomba de insulina por más de 2–3 días no se recomienda dada la mayor incidencia de nódulos subcutáneos, cicatrices, eritema y lipohipertrofia.

Infecciones La higiene y el mantenimiento adecuados de la piel son factores importantes. En la prevención de infecciones localizadas con ICIS, también conocido como "golpes de bomba" debido a su carácter eritematoso e indurado. La infección en el sitio de inyección corresponde al 41% de los efectos adversos cutáneos relacionados con ICIS y ocurren en 17.4% de los pacientes adultos con DBT tipo 1 y 7,9–12,5% de los pacientes pediátricos. Dado que dichos valores muestran una prevalencia decreciente, se considera que esto podría ser debido en parte, a recomendaciones para evitar usar equipos de infusión de insulina por más de 72 h.

El rescate más común de la aguja fue *Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*, y se asoció con aumento de HbA1c, mayor índice de masa corporal (IMC) y sexo femenino. Medidas preventivas como la higiene adecuada de las manos, desinfección del sitio de infusión y ángulos de inserción de 30 ° -40 ° y uso de dispositivos que cuenten con una ventana de visualización para controlar el sitio en busca de enrojecimiento o induración.

Componentes adhesivos y dermatitis de contacto

En pacientes pediátricos, se ha observado que el **eccema** ocurre con el uso de ICIS y MCG, que representan el 29% y 35% de las complicaciones dermatológicas respectivamente reportadas, siendo la manifestación más común. La referencia a estas complicaciones se basaron en cuestionarios de pacientes y no diferencian entre casos de eccema atópico y dermatitis de contacto. Otros casos de eccema indiferenciado ha ocurrido, en respuesta a ICIS, en sitios alejados del sitio de inyección, como las manos. Más recientemente, **DAC** por componentes de los adhesivos (acrilatos, colofonia, y resina epoxy) de los dispositivos se ha comunicado. También DAC por acrilatos de los catéteres plásticos y del recubrimiento de las fibras ópticas. El alérgeno Isobornil acrilato de los dispositivos Omnipod® tubeless (un ICIS) y de FreeStyle (MCG) fue identificado. En el Dexcom G4 ® PLATINUM sensor se detectó ethyl cyanoacrylate como alérgeno.

Se requiere sospecha clínica respecto de DAC x estos adhesivos, para poder demostrarlos mediante el patch test, ya que estos acrilatos no están incluidos en el estándar. Por lo tanto el diagnóstico requiere baterías ampliadas, si bien, dada la posible reacción cruzada entre los acrilatos, el uso de 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) se ha propuesto como rastreo.

Otros alérgenos mencionados por la literatura demostrados por patch test incluyen colofonia (ácido abietico o rosina) presente en los dispositivos Enlite ® CGM y Omnipod ® insulin pump.

La composición de los adhesivos usados en los dispositivos no está ampliamente disponible y resulta importante obtener el listado por parte de sus fabricantes, cuando se sospecha DAC.

El tratamiento consiste en la evitación del dispositivo (si bien el uso de corticoides puede dar el beneficio de la continuidad) y de cualquier otro elemento que contenga el alérgeno (pero para eso hay que identificarlo). Otra opción es el uso de barreras de adhesivos como la silicona líquida Skin Prep para limitar el contacto.

Reacciones a otros componentes de los ICIS y MCG

Intentando evitar los adhesivos, FDA aprobó Eversence ® CGM, un sensor implantable subcutáneo, pero, también ocurrieron efectos adversos en 14.3% de los pacientes, y 50% fueron cutáneos. **Dermatitis leve bilateral** fue observada en dos pacientes, 55 días después de la inserción; y en otros dos leve **hiperpigmentación** se observó luego de la remoción (todos los casos resolvieron sin intervención). Otros casos referidos: infección en el sitio, atrofia cutánea por encima del implante con o sin discoloración, **demora del tiempo de cicatrización, hematomas, y eritema localizado** en el sitio del implante. Otro componentes de los dispositivos ha sido comunicada como **reacciones irritativas** a los tubos plásticos que continen di-octyl pththalate , **DAC ectópica en las manos** x uso de ICIS con agujas que contiene níquel y **reacción roja edematosa y ampollar** por los inyectores de cánulas blandas (con adicional alteración del control de la glucemia). Todos resolvieron con la evitación de uso.

ANEXO

Literatura acerca de reacciones adversas a metformina

Steber CJ, Perkins SL, Harris KB. Metformin-induced fixed-drug eruption confirmed by multiple exposures. *American Journal of Case Reports*. 2016;17:231-234. DOI: 10.12659/ajcr.896424

Burger DE, Goyal S: Erythema multiforme from metformin. *Ann Pharmacother*, 2004; 38: 1537-4.

Azzam H, Bergman R, Friedman-Birnbaum R: Lichen planus associated with metformin therapy. *Dermatology*, 1997; 194: 376

Lenfestey A, Friedmann D, Burke WA: Metformin-induced pseudoporphyria. *J Drugs Dermatol*, 2012; 11: 1272

Mumoli L, Gambardella A, Labate A et al: Rosacea-like facial rash related to metformin administration in a young woman. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014; 15: 3