

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Relación del penfigoide ampolloso con la diabetes mellitus
y el tratamiento con gliptinas o inhibidores de la
dipeptidil peptidasa IV**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

María de los Ángeles Vélez Romero

DIRECTORA

María Olga González Albarrán

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

**Relación del penfigoide ampolloso con la diabetes mellitus
y el tratamiento con gliptinas o inhibidores de la
dipeptidil peptidasa IV**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

María de los Ángeles Vélez Romero

DIRECTORA

María Olga González Albarrán

“Por el desarrollo libre del espíritu”

U. de Concepción, Chile

A Géra

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado y me han acompañado en esta etapa:

A mi directora de tesis, la Dra. Olga González Albarrán, y a mi tutor de tesis, el Dr. Ricardo Suárez Fernández, por haberme apoyado y asesorado a lo largo de todas las etapas de este trabajo, así como a la Dra. Verónica Parra Blanco por haber facilitado los comienzos de esta andadura. Al Dr. Víctor Andía Melero por su dedicación en la revisión del trabajo. A Pablo R S-J por su inestimable asesoramiento estadístico y de revisión científica: gracias por todos los buenos consejos. A todos aquellos que han dedicado de alguna forma su tiempo y conocimientos en este proyecto, gracias.

A los maestros y profesoras de mis primeras y sucesivas etapas formativas. A la comunidad educativa de la facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba donde inicié mi formación como médico: gracias por haberme ayudado a construir los cimientos en esta profesión al mismo tiempo que se fomentaba la adquisición de competencias humanas y transversales mediante la participación en distintos proyectos de intercambio de estudiantes universitarios.

A todos los profesionales del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, mi *alma mater*, donde continué formándome como especialista. Mi agradecimiento va especialmente dirigido a mis compañeros del servicio de Endocrinología y Nutrición con los que compartí aquellos años de residencia, especialmente a mi Co-R, el Dr. Javier Á.G. ya que juntos dimos los primeros pasos en nuestro camino profesional.

Agradecer, igualmente, a todas las personas que forman parte del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid por ser tan buenos profesionales y por haberme permitido seguir desarrollándome en esta maravillosa profesión.

Gracias a todas las personas con diabetes que están presentes en mi vida, gracias por la confianza y por haberme enseñado tanto.

A mi familia, sin la que nada de esto hubiera sido posible, gracias.

A mis amigos, con los que he compartido tantas etapas y momentos.

Y a Géra, gracias por todo siempre.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	1
ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	7
ÍNDICE DE TABLAS	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	13
RESUMEN	15
RESUMEN EN INGLÉS (SUMMARY)	19
INTRODUCCIÓN	23
1. RESUMEN CRONOLÓGICO.....	25
2. DIABETES MELLITUS.....	29
2.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	29
2.2. CLASIFICACIÓN	31
2.3. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	32
2.4. TIPOS DE DIABETES	33
2.4.1. Diabetes mellitus tipo 1	33
2.4.2. Diabetes mellitus tipo 2	33
2.4.3. Formas híbridas de diabetes	39
2.5. DIAGNÓSTICO	39
2.5.1. Cuadro clínico	39
2.5.2. Criterios diagnósticos de diabetes.....	40
2.6. OBJETIVOS TERAPEÚTICOS	41
2.7. TRATAMIENTO.....	43
2.7.1. Modificaciones del estilo de vida	44
2.7.2. Insulina.....	45

2.7.3.	Fármacos no insulínicos.....	45
2.7.3.1.	Sulfonilureas.....	46
2.7.3.2.	Biguanidas: metformina.....	47
2.7.3.3.	Inhibidores de α -Glucosidasa (acarbose).....	48
2.7.3.4.	Tiazolidinedionas: pioglitazona.....	48
2.7.3.5.	Metiglinidas (glinidas).....	48
2.7.3.6.	Fármacos incretínicos	49
2.7.3.6.1.	IDPP4 o gliptinas	50
2.7.3.6.2.	Análogos del receptor de GLP-1 (aGLP-1).....	52
2.7.3.7.	iSGLT2	52
2.7.4.	Cirugía bariátrica	52
2.7.5.	Algoritmo de tratamiento de la DM2	53
2.8.	COMPLICACIONES CRÓNICAS	55
2.8.1.	Complicaciones macrovasculares. Enfermedad cardiovascular	55
2.8.2.	Complicaciones crónicas microvasculares	57
2.9.	MORBI-MORTALIDAD	59
3.	PRESCRIPCIÓN DE IDPP4 EN ESPAÑA Y C.A. DE MADRID	60
4.	DIABETES MELLITUS EN EL ANCIANO	63
4.1	EPIDEMIOLOGÍA	63
4.2	FISIOPATOLOGÍA.....	63
4.3	VALORACIÓN INTEGRAL	64
4.4	TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN EL PACIENTE ANCIANO..	66
4.5	OBJETIVO DE TRATAMIENTO GLUCÉMICO	66
5.	LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LA DIABETES.....	70
6.	PENFIGOIDE AMPOLLOSO	71
3.1	CLASIFICACIÓN DE LAS DERMATOSIS AMPOLLOSAS AUTOINMUNES	71

3.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	74
3.3	PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	75
	Activación de la respuesta inmune	77
3.4	FACTORES PREDISPONENTES.....	77
3.5	FACTORES DESENCADENANTES	80
3.6	DIAGNÓSTICO	83
3.6.1	Cuadro clínico	83
3.6.2	Pruebas complementarias iniciales	84
3.7	PENFIGOIDE AMPOLLOSO ASOCIADO A IDPP4	89
3.8	TRATAMIENTO PA.....	90
3.9	PRONÓSTICO	92
7.	ENVEJECIMIENTO POBLACIÓN ESPAÑOLA.....	93
8.	EN RESUMEN	94
	HIPÓTESIS.....	95
	OBJETIVOS.....	97
	Objetivo primario.....	97
	Objetivos secundarios.....	97
	MATERIAL Y MÉTODOS	99
1.	Diseño	99
2.	Muestra a estudio	99
–	Diagnóstico histológico de confirmación de PA.....	100
–	Diagnóstico de diabetes mellitus	100
–	Otras consideraciones.....	101
3.	Descripción de las variables estudiadas.....	101
4.	Análisis estadístico	107
5.	Aspectos éticos del estudio	111

RESULTADOS	113
1) RESULTADOS DESCRIPTIVOS	113
1.1 CASOS DE PA EN EL HGUGM EN LOS ÚLTIMOS AÑOS	113
1.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE PA	114
1.2.1 Características demográficas	114
1.2.2 Antecedentes médicos personales y situación basal	115
1.2.3 Pruebas complementarias	115
1.2.4 Curso evolutivo	117
1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PA Y DM... ..	121
1.3.1 Características generales de los pacientes con DM	121
1.3.2 Distribución temporal de los casos de DM por años	121
1.3.3 Otras patologías en los pacientes con DM	123
1.3.4 Pruebas complementarias de laboratorio en el grupo DM	124
1.3.5 Abordaje terapéutico del PA en DM y desenlace	124
1.3.6 Tratamiento de la DM	127
1.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON DM EN TRATAMIENTO CON IDPP4 (GLIPTINAS)	129
1.4.1 Características del tratamiento con gliptinas	129
1.4.2 Evolución temporal del tratamiento con IDPP4 por años	130
1.4.3 Tiempo desde inicio del IDPP4 hasta desarrollo de PA	133
1.4.4 Desenlace en los pacientes con IDPP4	136
2) COMPARATIVOS	137
2.1 Comparación de los pacientes con PA sin diabetes y aquellos con PA con diabetes	137
2.2 Comparación de las características de los pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 respecto a aquellos con DM sin IDPP4s	142
3) RESULTADOS DESCRIPTIVOS sobre la Dosis Diaria Definida (DDD) de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad Autónoma de Madrid	148

4)	PRUEBA BINOMIAL, COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS	151
3.1	Contraste de frecuencia de diabetes mellitus en nuestra muestra de penfigoide ampolloso respecto a la población de referencia.	151
3.2	Contraste de frecuencia de diabetes mellitus en tratamiento con IDPP4 respecto a los datos en la población de referencia.	152
3.3	Contraste de frecuencia del tipo de IDPP4 respecto a los datos en la población de referencia.....	153
	Vildagliptina	153
	Linagliptina.....	154
	Sitagliptina	154
	DISCUSIÓN.....	155
	Evolución temporal de los casos de PA	156
	Características de los pacientes con PA	159
	Características de los pacientes con diabetes mellitus	161
	Características de los pacientes con IDPP4.....	163
	Alternativas terapéuticas al tratamiento con IDPP4 en la DM2 del paciente anciano.....	171
	Implicaciones clínicas.....	177
	Fortalezas y limitaciones del estudio	178
	Perspectivas futuras.....	179
	CONCLUSIONES	181
	BIBLIOGRAFÍA.....	183

ABREVIATURAS

AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists*

ABSDIS: *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score*

ABVD: actividades básicas de la vida diaria

ACE: *American College of Endocrinology*

ACV: accidente cerebrovascular

ADA: *American Diabetes Association*

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AGE: productos de glicosilación avanzada

AGLP1: análogo del receptor de GLP1

ANSM: *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

APC: células presentadoras de antígenos

BP: *bullous pemphigoid*

BPDAI: *Pemphigoid Disease Area Index*

C3: Componente 3 del complemento

CAM: Comunidad Autónoma de Madrid

CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico

DABVD: dependiente actividades básicas de la vida diaria

DDD: Dosis Diaria Definida (*Defined Daily Dose*)

DE: desviación estándar

DHD: Dosis Habitante Día

DM: Diabetes mellitus

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

DMG: Diabetes mellitus gestacional

DPP4/DPPIV: dipeptidil peptidasa 4

DPP8: dipeptidil peptidasa 8

DPP9: dipeptidil peptidasa 9

EADV: *European Academy of Dermatology and Venereology*

EASD: *European Association for the Study of Diabetes*

ECV: enfermedad cardiovascular

EHH: estado hiperglucémico hiperosmolar

ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*
EMA: *European Medicines Agency*
EMD: edema macular diabético
ERC: enfermedad renal crónica
FA: fibrilación auricular
FDA: *Food and Drug Administration*
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG: filtrado glomerular
FRCV: factores de riesgo cardiovascular
G6PDH: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
GIP: *glucose dependent insulintropic peptide*
GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*
GWA: Genome-Wide Association
HbA1c/ A1c: hemoglobina glicada o glicosilada
HDL: colesterol de alta densidad
HE: hematoxilina-eosina
HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón
HR: Hazard ratio
HTA: Hipertensión arterial
IABVD: independiente actividades básicas de la vida diaria
IAM: infarto agudo de miocardio
IC: Intervalo de confianza
ICC: insuficiencia cardíaca
ID: insulín dependiente
IDF: *International Diabetes Federation*
IDPP4: inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 o gliptinas
IFD: inmunofluorescencia directa
IFI: inmunofluorescencia indirecta
Ig: inmunoglobulinas
IL: interleucina
IMC: Índice de Masa Corporal
INE: Instituto Nacional de Estadística
ISCI: infusor subcutáneo continuo de insulina
ISGLT2: Inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2

ITB: índice tobillo brazo

LADA: *Latent autoimmune diabetes in adults*

LDL: colesterol de baja densidad

MACE: *major adverse cardiovascular events*

MCG: monitorización continua de glucosa

MCH: complejo mayor de histocompatibilidad

MMP: metaloproteinasas

MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*

MUP: Módulo Único de Prescripción

NEJM: *New England Journal of Medicine*

N = número absoluto

NA= no aplica

Nº=número

NID: no insulino dependiente

NPH: *Neutral Protamine Hagedorn*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PA: Penfigoide ampolloso

PD-1: *Programmed death protein 1*

PD-L1: *Programmed death ligand 1*

PPAR: *peroxisome proliferator-activated receptor*

PRR: *Proportional Reporting Ratios*

PUVA: psoraleno y radiación ultravioleta A

PYY: péptido YY

RD: retinopatía diabética

ROR: *reporting odds ratio*

ROS: radicales libres

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SIDIAP: Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

SNC: sistema nervioso central

SOG: sobrecarga oral de glucosa

SU: sulfonilureas
TIR: tiempo en rango
TNF- α : factor de necrosis tumoral α
TPMT: tiopuril metil transferasa
UMC: *Uppsala Monitoring Centre*
VGI: valoración geriátrica integral
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
VLDL: colesterol de muy baja densidad
WHO: *World Health Organization*

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación de la diabetes mellitus (ADA 2022), página 31
- Tabla 2. Criterios diagnósticos de DM, página 40
- Tabla 3. Fármacos IDPP4 comercializados en la Unión Europea (UE) sin contar combinaciones de fármacos, página 60
- Tabla 4. DHD en 2014 de inhibidores de IDPP4 solos en España, página 62
- Tabla 5. DHD en 2014 de inhibidores de IDPP4 combinados con metformina en España, página 62
- Tabla 6. Fármacos antidiabéticos recomendados en DM2 con fragilidad y/o sarcopenia, página 68
- Tabla 7. Dermatitis ampollosas autoinmunes, página 71-72
- Tabla 8. DDD de IDPP4 solos y en combinación con metformina en la CAM en 2018, página 111
- Tabla 9. Anticuerpos estudiados en PA, página 117
- Tabla 10. Tratamiento PA global, página 119
- Tabla 11. Tratamiento PA sistémico, página 119
- Tabla 12. Fármacos en el tratamiento del PA, página 119
- Tabla 13. Características de la muestra con PA, página 120
- Tabla 14. Número de pacientes con DM por año, página 122
- Tabla 15. Fármacos para el tratamiento del PA dentro de DM, página 125
- Tabla 16. Características del grupo con DM, página 126
- Tabla 17. Tratamiento farmacológico para la DM, página 127
- Tabla 18. Antidiabéticos no insulínicos en el grupo con DM, página 128
- Tabla 19. Características del tratamiento con gliptinas, página 129
- Tabla 20. Nº de pacientes con DM tratados con IDPP4 por año, página 131
- Tabla 21. Nº de pacientes con DM excluyendo tratamiento con IDPP4 por período de tiempo (2003-2008 y 2009-2018), página 132
- Tabla 22. Comparación de los pacientes con PA sin diabetes y aquellos con PA con diabetes y significación estadística, página 138-139
- Tabla 23. Relación /comparación antecedente de cardiopatía isquémica y diabetes, página 141

-
- Tabla 24. Relación /comparación antecedente de insuficiencia cardíaca y diabetes, página 141
 - Tabla 25. Comparación de los pacientes con PA con DM con y sin tratamiento con IDPP4, páginas 143-144
 - Tabla 26. Relación /comparación entre deterioro cognitivo y tratamiento con IDPP4, página 144
 - Tabla 27. Relación /comparación entre tratamiento farmacológico para la DM y situación basal con/sin deterioro cognitivo, página 145
 - Tabla 28. Relación /comparación entre enfermedades neurológicas y tratamiento con IDPP4, página 145
 - Tabla 29. Relación /comparación entre dependencia para ABVD y tratamiento con IDPP4, página 146
 - Tabla 30. Relación /comparación entre tratamiento farmacológico para la DM y situación de dependencia/independencia ABVD, página 146
 - Tabla 31. Relación /comparación entre retirada del IDPP4 y persistencia o mejoría de las lesiones, página 147
 - Tabla 32. Relación /comparación entre retirada del IDPP4 y fallecimiento, página 147
 - Tabla 33. DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 solos, página 148
 - Tabla 34. DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 combinados con metformina, página 148
 - Tabla 35. DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 solos y combinados con metformina, página 149
 - Tabla 36. Contraste de frecuencia de DM y de utilización de IDPP4 en nuestro estudio respecto a la población de referencia mediante la prueba binomial, página 153
 - Tabla 37. Contraste de frecuencia por tipo de IDPP4 (solo o en combinación con metformina) en nuestro estudio respecto a la población de referencia mediante la prueba binomial, página 154
 - Tabla 38. Latencia desde inicio de IDPP4 hasta desarrollo PA, página 167

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Prevalencia de DM por edad y sexo, 2021. Adaptado de IDF Atlas, página 30
- Figura 2. Historia natural de la DM2, página 36
- Figura 3. Fisiopatología de la DM2, página 36
- Figura 4. Abordaje farmacológico de la DM, página 54
- Figura 5. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014, página 61
- Figura 6. Algoritmo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano, página 69
- Figura 7. Representación esquemática de la piel, página 72
- Figura 8. Mecanismos de formación de ampollas en pénfigo y PA, página 74
- Figura 9. Representación esquemática de la unión dermo-epidérmica, hemidesmosoma, página 75
- Figura 10. Representación esquemática de BP180 y BP230, página 76
- Figura 11. Penfigoide ampoloso asociado a fármacos, página 80
- Figura 12. IDDP4 y potencial inmunomodulador, página 82
- Figura 13. Lesiones de PA. Imagen A: fase prodrómica. Imagen B: ampollas subepidérmicas a tensión, página 84
- Figura 14. Técnica de hematoxilina-eosina (izquierda) e inmunofluorescencia directa C3 (derecha) en PA, página 86
- Figura 15. Protocolo diagnóstico de enfermedades ampollosas subepidérmicas autoinmunes, página 88
- Figura 16. Algoritmo terapéutico del PA, página 92
- Figura 17. Penfigoide ampoloso por año en el HGUGM, página 113
- Figura 18. Edad al diagnóstico de PA, página 114
- Figura 19. Casos de PA con DM y sin DM por tiempo (años), página 122
- Figura 20. Casos de PA agrupados por períodos: 2003-2008 y 2009-2018, página 123
- Figura 21. Distribución de frecuencias del tipo de IDPP4, página 130

-
- Figura 22. Número de pacientes con DM tratados con IDPP4 por año, página 132
 - Figura 23. Gráfico de casos de PA con IDPP4 y sin IDPP4 por año, página 133
 - Figura 24. Tiempo desde el inicio de IDPP4 hasta el desarrollo de PA (en meses), página 134
 - Figura 25. Desarrollo de PA antes y después de los 12 meses de inicio de IDPP4, página 135
 - Figura 26. Desarrollo de PA antes y después de los 24 meses de inicio de IDPP4, página 135
 - Figura 27. Retirada de IDPP4 por años, página 136
 - Figura 28. Porcentaje de DDD en 2018 de IDPP4 solos y combinados con metformina, página 149
 - Figura 29. Gráfico de barras de los DDD en 2018 solos y combinados con metformina, página 150

Se ha comprobado la licencia de uso y Copyright de las figuras utilizadas en esta tesis a través de la iniciativa Creative Commons (CC) o similar

RESUMEN

Introducción: En los últimos años, se ha encontrado cada vez más evidencia sobre la relación existente entre el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (IDPP4) o gliptinas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la aparición de penfigoide ampolloso (PA). Los fármacos IDPP4 son considerados fármacos seguros para el tratamiento de la DM2, especialmente en el anciano, por lo que son ampliamente utilizados en población anciana desde su comercialización en 2007. La incidencia de PA está en aumento siendo la enfermedad ampollosa autoinmune adquirida más frecuente en población anciana. Epidemiológicamente, el PA se produce con mayor frecuencia en el mismo grupo etario en el que el uso de los IDPP4 está ampliamente recomendado y extendido por su seguridad.

Hipótesis: Entre los pacientes con penfigoide ampolloso de nuestro estudio, la prevalencia de pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con IDPP4 es más elevada a la esperada en la población general de individuos con DM.

Objetivo primario: Estudiar si la prevalencia de DM en pacientes con PA es mayor que en población general y definir si el uso de IDPP4 es mayor en pacientes con PA y DM que en la población general de personas con diabetes.

Objetivos secundarios: Estudiar la evolución temporal de los casos de PA, describir las características de la muestra, comparar las características de los pacientes con PA con diabetes y aquellos sin diabetes y de los pacientes con diabetes en tratamiento con IDPP4 y sin IDPP4, describir la distribución de las frecuencias en el uso de las distintas gliptinas, contrastar los datos de diabetes e IDPP4 de nuestra muestra respecto a los datos en la población de referencia.

Material y métodos: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el HGU. Gregorio Marañón de Madrid (España) en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados histológicamente de PA entre 2003 y 2018. En el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 25. Se realizó un análisis

comparativo empleando la prueba X^2 de Pearson y la prueba T de Student. Se realizó una prueba binomial respecto a los datos de la población de referencia para el estudio de diabetes mellitus, tratamiento con IDPP4 y tipo de IDPP4. Se utilizaron como datos en población de referencia los reportados por el estudio Di@betes, el estudio PREDIMERC, el último informe de la AEMPS de prescripción de antidiabéticos de 2000 a 2014 y los datos de consumo de DDD de fármacos antidiabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018. El nivel de significación estadística empleado es $p < 0.05$.

Resultados: se han estudiado un total de 198 casos de PA con confirmación histológica: 108 (54.5%) hombres y 90 (45.5%) mujeres, edad media al diagnóstico de PA de 79.38 años (DE: 11.54 años). 86 pacientes (43,43%) tenían diagnóstico de DM (85 con DM2). Un 61,90% ($n=52$) de los pacientes con DM estaban en tratamiento con IDPP4. La prevalencia de DM fue del 22,4% de 2003 a 2008, aumentando al 50% de 2009 a 2018 ($p=0,001$). En cuanto al tipo de IDPP4, el 46.15% estaba en tratamiento con vildagliptina ($n=24$), el 34.62% ($n=18$) en tratamiento con linagliptina, el 17.31% con sitagliptina ($n=9$) y el 1.92% ($n=1$) en tratamiento con saxagliptina.

El tiempo transcurrido desde el inicio del IDPP4 hasta el diagnóstico de PA tuvo una media de 22.76 meses (DE 21,9 meses). Dentro del grupo de pacientes con IDPP4, se observó una menor prescripción de IDPP4 en pacientes con presencia de enfermedades neurológicas, deterioro cognitivo y/o dependencia ($p < 0.001$). Hubo un menor número de casos positivos para antiBP180 en el grupo de DM con IDPP4 que en aquellos con DM sin IDPP4 siendo esta diferencia significativa ($p = 0,026$).

Respecto al estudio de la binomial, la proporción observada de DM en nuestra muestra es de 43% frente a la proporción esperada de 22% ($p < 0,001$). Dentro del grupo con DM, la proporción observada de tratamiento con IDPP4 fue de 61% frente a la proporción esperada de 25%, ($p < 0,001$). Respecto al tipo de IDPP4, solo y/o en combinación con metformina, en nuestra muestra hubo un 46% en tratamiento con vildagliptina frente a la proporción esperada de 28%, ($p=0.006$); hubo un 30% en tratamiento con linagliptina frente a la proporción esperada de 20% ($p=0.01$) y en último lugar, hubo un 17% en tratamiento con

sitagliptina frente a la proporción esperada de 48%, observándose un menor número respecto a lo esperado ($p<0.001$).

Discusión: entre los pacientes con PA de nuestra muestra se observa que la prevalencia de DM está aumentada de forma significativa ($p<0.001$) respecto a la población general (43% vs 22%). La proporción observada de IDPP4 fue mayor de la esperada: 61% frente a la proporción esperada de 19% ($p<0,001$). De 2003 a 2008 hay 11 de 49 casos con DM (22,4%) frente a los 74 de 148 (50%) del periodo de 2009 a 2018 ($p=0,001$). Si se excluye a los pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 ($n=52$), se observaría que el número de pacientes con DM en ambos períodos se mantiene estable (22,4% y 22,2%, respectivamente) ($p=0,963$) y similar a la prevalencia poblacional de DM. En base a la revisión realizada a lo largo de este trabajo y a nuestros datos al respecto, consideramos que el tratamiento con IDPP4 de la DM es probablemente un factor desencadenante del desarrollo de PA

Respecto al tipo de IDPP4, el más frecuentemente encontrado fue la vildagliptina (46%) seguido de la linagliptina (28%). A pesar de ser la sitagliptina el IDPP4 más prescrito para el tratamiento de la DM2 (48%) no es el IDPP4 más frecuentemente observado en los casos de PA (17%), ($p<0.001$), coincidiendo estos datos con lo reportado en la literatura.

Los objetivos de tratamiento de la DM2 en ancianos se deben individualizar considerando la comorbilidad, capacidad funcional, fragilidad, calidad y esperanza de vida y el evitar los efectos adversos de la medicación, especialmente las hipoglucemias graves. En este contexto los IDPP4 son considerados fármacos seguros. Sin embargo, teniendo en cuenta que los IDPP4 más relacionados con el desarrollo de PA son la vildagliptina y la linagliptina, deberían ser utilizados con cautela en este grupo etario y considerando la posibilidad de dicho efecto secundario. En caso de sospecha de PA asociado al uso de IDPP4, se debería interrumpir dicho tratamiento y buscar alternativas terapéuticas como el tratamiento con ISGLT2, AGLP1 y/o el tratamiento con insulino terapia simplificada.

Este estudio tiene un enfoque multidisciplinar entre los profesionales de Endocrinología y Nutrición y Dermatología siendo este abordaje poco frecuente. El trabajo coordinado entre ambas especialidades abre la puerta a facilitar el

manejo endocrino-metabólico de pacientes con enfermedades dermatológicas como es el PA

Conclusiones: En nuestra muestra de penfigoide ampolloso, hay un mayor número de pacientes con diabetes respecto a lo esperable en la población. Dentro de los pacientes que tenían diabetes, se observa un mayor número de tratamientos con IDPP4 que en la población de referencia. La prevalencia de pacientes con PA y DM ha aumentado en los últimos años, desde el inicio de la utilización de los IDPP4, y probablemente sea en relación con el tratamiento con IDPP4. Hubo un mayor número de hombres con DM que de mujeres. Dentro del grupo de pacientes con IDPP4, se observaron diferencias en cuanto a la presencia de enfermedades neurológicas, deterioro cognitivo y dependencia para las ABVD observándose una menor prescripción de fármacos IDPP4 en estos supuestos. Hubo un menor número de casos positivos para antiBP180 en el grupo de DM con IDPP4 que en aquellos con DM sin IDPP4. En nuestro estudio, la vildagliptina y la linagliptina, solas o en combinación con metformina, fueron los IDPP4 más frecuentes seguidos de la sitagliptina, a pesar de ser este el IDPP4 más prescrito en nuestro entorno.

SUMMARY

Introduction: In recent years, increasing evidence has been found on the relationship between the use of dipeptidyl peptidase IV inhibitors (IDPP4) or gliptins for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) and the occurrence of bullous pemphigoid (BP). IDPP4 drugs are considered safe drugs for the treatment of DM2 especially in the elderly. IDPP4 have been widely used in the elderly population since their commercialization in 2007. The incidence of BP is increasing and it is the most frequent acquired autoimmune blistering disease in the elderly population. Epidemiologically, BP occurs more frequently in the same age group in which the use of IDPP4 is widely recommended and extended due to its safety.

Hypothesis: Among patients with bullous pemphigoid in our sample, the prevalence of patients with diabetes mellitus on IDPP4 treatment is higher than expected in the general population of individuals with DM.

Primary objective: To study whether the prevalence of DM in patients with BP in our sample is higher than in the general population and to define whether the use of IDPP4 is higher in patients with BP and DM than in the general population of people with diabetes.

Secondary objectives: To study the evolution of BP cases in the population attended at *Hospital General Universitario Gregorio Marañón* (HGUGM) in recent years; to describe the demographic, clinical and analytical characteristics of the sample; to compare the characteristics of BP patients with diabetes and those without diabetes; to compare the characteristics of patients with diabetes on IDPP4 treatment with respect to those without IDPP4 treatment; to describe the distribution of frequencies in the use of the different gliptins; to contrast the data on diabetes and IDPP4 in our sample with respect to the data in the reference population.

Material and methods: An observational, descriptive and retrospective study in the HGUGM of Madrid (Spain) in which all patients histologically diagnosed with BP between 2003 and 2018 were included. SPSS version 25 was used for statistical analysis. A comparative analysis was performed using Pearson's chi-squared test and Student's t-test. A binomial test was performed with respect to the reference population data for the study of diabetes mellitus, treatment with IDPP4 and type of IDPP4. Data in reference population were used as those reported by the Di@betes study, the PREDIMERC study, the latest AEMPS report on antidiabetic drug prescription in Spain from 2000 to 2014, and (Daily Drug Dose) DDD consumption data of antidiabetic drugs from the Autonomous Community of Madrid from 2018. The level of statistical significance used is $p < 0.05$.

Results: A total of 198 cases of BP with histological confirmation were studied: 108 (54.5%) men and 90 (45.5%) women, mean age at BP diagnosis of 79.38 years (SD: 11.54 years). 86 patients (43.43%) had a diagnosis of DM (85 with DM2). A total of 61.90% ($n=52$) of the patients with DM were on treatment with IDPP4. The prevalence of DM was 22.4% from 2003 to 2008, increasing to 50% from 2009 to 2018 ($p=0.001$). Regarding the type of IDPP4, 46.15% were on treatment with vildagliptin ($n=24$), 34.62% ($n=18$) on treatment with linagliptin, 17.31% on sitagliptin ($n=9$) and 1.92% ($n=1$) on treatment with saxagliptin.

The time elapsed from IDPP4 initiation to BP diagnosis had a mean of 22.76 months (SD 21.9 months). Within the group of patients with IDPP4, a lower prescription of IDPP4 was observed in patients with presence of neurological disease, cognitive impairment and/or dependence ($p < 0.001$). There was a lower number of antiBP180 positive cases in the DM group with IDPP4 than in those with DM without IDPP4 with this difference being significant ($p = 0.026$).

Regarding the binomial study, the observed proportion of DM in our sample is 43% versus the expected proportion of 22% ($p < 0.001$). Within the group with DM, the observed proportion of treatment with IDPP4 was 61% versus the expected proportion of 25%, ($p < 0.001$). Regarding the type of IDPP4, alone and/or in combination with metformin, in our sample there were 46% on treatment with vildagliptin versus the expected proportion of 28%, ($p=0.006$); there were 30% on treatment with linagliptin versus the expected proportion of 20% ($p=0.01$)

and lastly, there were 17% on treatment with sitagliptin versus the expected proportion of 48%, observing a lower number with respect to what was expected ($p<0.001$).

Discussion: Among patients with BP in our sample, the prevalence of DM was significantly increased ($p<0.001$) with respect to the general population (43% vs 22%). The observed proportion of IDPP4 was higher than expected: 61% vs the expected proportion of 19% ($p<0.001$). From 2003 to 2008 there are 11 of 49 cases with DM (22.4%) compared to 74 of 148 (50%) in the period from 2009 to 2018 ($p=0.001$). If patients with DM under treatment with IDPP4 ($n=52$) are excluded, we would observe that the number of patients with DM in both periods remains stable (22.4% and 22.2%, respectively) ($p=0.963$) and similar to the population prevalence of DM. Considering the above mentioned data along with the data reported in the scientific literature, IDPP4 treatment is likely a trigger for the development of BP.

Regarding the type of IDPP4, the most frequently found was vildagliptin (46%) followed by linagliptin (28%). Despite sitagliptin being the most prescribed IDPP4 for the treatment of DM2 (48%) it is not the most frequently observed IDPP4 in BP cases (17%), ($p<0.001$), ($p<0.001$), coinciding these data with what is reported in the literature.

Treatment goals for DM2 in the elderly should be individualized considering comorbidity, functional capacity, frailty, quality of life and life expectancy, and the avoidance of adverse effects of medication, especially severe hypoglycemia. In this context, IDPP4 are considered safe drugs. Taking into account that the IDPP4s most associated with the development of BP are vildagliptin and linagliptin, they should be used with caution in this age group and considering the possibility of this side effect. In case of suspicion of BP associated with the use of IDPP4, such treatment should be discontinued and therapeutic alternatives, such as treatment with ISGLT2, AGLP1 and/or insulin therapy, should be sought.

This study has an unusual and multidisciplinary approach between Endocrinology and Nutrition and Dermatology professionals. The coordinated work between both specialties opens the door to facilitate the endocrine-metabolic management of patients with dermatological diseases such as BP.

Conclusions: In our sample of bullous pemphigoid, there is a higher number of patients with diabetes with respect to what would be expected in the population. Among the patients with diabetes, a greater number of treatments with IDPP4 were observed than in the reference population. The prevalence of patients with BP and DM has increased in the last period of time, since the start of DPP4-inhibitors use, probably in relation to IDPP4 prescription. In our sample, there were a greater number of men than women within the DM group. Within the IDPP4 group, differences were observed in terms of neurological diseases, cognitive impairment and dependence for basic activities of daily living, with a lower prescription of DPP4-inhibitors drugs in these cases. There was a lower number of antiBP180 positive cases in the DM group with IDPP4 than in those with DM without DPP4-inhibitors. In our study, vildagliptin and linagliptin, alone or in combination with metformin, were the DPP4-inhibitors most frequently found followed by sitagliptin, despite sitagliptin being the most prescribed DPP4-inhibitor in our setting.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, han aumentado los estudios sobre la relación del penfigoide ampolloso (PA), la diabetes mellitus (DM) y el tratamiento con inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (IDPP4 o gliptinas). Se ha encontrado cada vez más evidencia sobre la relación existente entre el **uso de IDPP4 y la aparición de PA** [1] [2] [3] [4].

Antes de comenzar a profundizar en la relación entre el uso de gliptinas y la aparición de PA conviene comprender cuales son las partes implicadas:

- **Diabetes mellitus:** bajo el término de diabetes mellitus se engloban las patologías en las que se produce una alteración a nivel del metabolismo hidrocarbonado cuya característica principal y común es la presencia de una hiperglucemia crónica mantenida [4]. De forma breve, podemos decir que dicha hiperglucemia se produce por defectos a nivel de la insulina, una hormona pancreática, ya sea por una secreción disminuida o por una acción alterada [5][6]. La situación de hiperglucemia persistente conlleva a mediano y largo plazo la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a distintos niveles [7][8]: renal, ocular, neurológico y cardiovascular. De entre los tipos de diabetes mellitus la más frecuente es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) suponiendo más del 90% de los casos y es en la que nos vamos a centrar a lo largo de este estudio [4][8].
- **Penfigoide ampolloso:** es una enfermedad de causa autoinmune en la que se produce la formación de ampollas a nivel subepidérmico. Se considera la enfermedad autoinmune ampollosa más frecuente. Generalmente, afecta a personas ancianas y se manifiesta con la aparición de ampollas pruriginosas de forma localizada o generalizada [9][10].
- **Los IDPP4 o gliptinas:** son un grupo de fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, aprobada su comercialización en 2006 por la FDA [11] en EE. UU [12] y desde 2007 por la EMA en la Unión Europea [13] y por la AEMPS en España [14]. Actúan inhibiendo la actividad catalítica de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4). Dicha enzima DPP4 actúa degradando GLP1 (*glucagon-like peptide 1*) y GIP

(péptido insulíntrópico dependiente de glucosa). Al quedar inhibida DPP4 por la acción del IDPP4, GLP-1 y GIP tardarían más en degradarse prolongándose, por tanto, su acción a nivel de la secreción de insulina y glucagón dependiente de glucosa regulándose, en última instancia, las cifras de glucemia [15].

- **Diabetes mellitus en población anciana:** El tratamiento de la DM2 en pacientes ancianos tiene unas consideraciones especiales puesto que en muchos casos este colectivo de personas mayores de 75 años presenta comorbilidades asociadas, polifarmacia y con frecuencia asocian fragilidad [16]. Existen recomendaciones específicas en cuanto a los objetivos terapéuticos en este grupo y la necesidad de utilizar fármacos con adecuado perfil de seguridad cardiovascular y en cuanto a minimizar el riesgo de hipoglucemias [17]. En este contexto, los IDPP4 se consideran **fármacos seguros** [18] y, tras la metformina, de primera línea en este grupo de pacientes llegando a posicionarse en primer lugar en casos de intolerancia o contraindicación a la metformina como ocurre en pacientes con grados moderados y avanzados de enfermedad renal crónica hecho frecuente en población de edad avanzada [19][20]. Distintas guías de práctica clínica y documentos de posicionamiento así lo reflejan tanto a nivel internacional [17][21][22], como a nivel nacional [19][20][23][24] recomendando el uso de IDPP4 al tratarse de un grupo de fármacos seguros en cuanto al riesgo de hipoglucemias en el paciente anciano y en el paciente frágil.

1. RESUMEN CRONOLÓGICO

Respecto a la posible relación entre el penfigoide ampolloso y el tratamiento con gliptinas (IDPP4), inicialmente se publicaron reportes de casos clínicos y series de casos dando lugar, a continuación, a estudios de casos-controles basados en bases de datos de Farmacovigilancia, estudios de casos-controles y finalmente estudios de cohortes poblacional.

Cronológicamente, la **primera publicación** en que se describía el PA asociado a gliptinas fue el reporte de cinco casos clínicos realizado por *Skandalis K y colaboradores*, aceptado para su publicación en la revista *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* en febrero de 2011 y, finalmente, publicado en dicha revista científica en 2012 [25]. En este estudio tuvieron en consideración, por un lado, tanto los datos preclínicos de seguridad y efectos secundarios de las gliptinas autorizadas y comercializadas en aquel momento [13] [26] [27], como los reportes de reacciones adversas cutáneas en pacientes tratados con IDPP4 [28][29]. Por otro lado, consideraron el hecho de que el PA ocasionalmente es inducido por fármacos [30][31], de cara a estudiar la probabilidad/plausibilidad, en base al algoritmo de la WHO-UMC (*World Health Organisation-Uppsala Monitoring Centre*) [32], del desarrollo de PA ocurrido en cinco pacientes (cuatro con vildagliptina y uno con sitagliptina) por el hecho de estar tomando gliptinas asociadas a metformina. Concluyeron que el desarrollo de PA en pacientes con DM2 en tratamiento con gliptinas asociadas a metformina debería considerarse como un posible efecto adverso de grupo.

A continuación, *Pasmazi E y colaboradores* publican en agosto de 2011 una breve carta científica en el *Diabetes Care* con el reporte de dos casos clínicos de PA en pacientes en tratamiento con vildagliptina asociada a metformina [33]. En su estudio plantean que, si bien en las observaciones de *Skandalis y colaboradores* [25] los cinco pacientes estudiados estaban en tratamiento con una combinación de IDPP4 y metformina, en base a la literatura previa [34][35], era poco probable que la metformina (o su combinación con IDPP4) fuera la causante del desarrollo de PA y que, más bien, debería valorarse la posibilidad de que fuese el grupo de IDPP4 el potencial **causante/desencadenante** del desarrollo de PA en estos pacientes.

En línea con lo anterior y dando un pequeño salto temporal en este resumen cronológico, para explorar el uso de metformina asociada a IDPP4 y el desarrollo de PA, en 2018, *Kridin K. y Bergman R.* realizan un estudio retrospectivo de casos-controles para valorar si los IDPP4 incrementaban el riesgo de PA en pacientes con DM y sus características clínicas [36]. En dicho estudio, analizan el papel independiente del uso de metformina no asociándose su uso con el riesgo de PA ni en el análisis univariante (OR, 0.83; 95% CI, 0.50-1.37), ni en el análisis multivariante ajustado por patologías neurológicas (OR ajustado OR, 0.83; 95% CI, 0.51-1.38), concluyendo que la exposición a IDPP4 está asociada con un riesgo aumentado de PA (OR ajustado, 3.16).

En 2016 se publica por parte de *Béné E y colaboradores* el primer estudio de casos-controles acerca del PA y el uso de IDPP4 extrayendo los datos del Registro Francés de Farmacovigilancia [37]. En él se revisan todos los reportes espontáneamente notificados de casos de PA relacionado con IDPP4 al Registro Francés de Farmacovigilancia entre abril de 2008 y agosto de 2014. De 217.331 reacciones adversas a fármacos notificadas, 1.297 correspondían a IDPP4 de los cuales 42 hacían referencia a PA (vildagliptina n=31; sitagliptina, n=10; saxagliptina, n=1). Utilizaron como indicador de desproporcionalidad el *Reporting Odds Ratio* (RORs) con un intervalo de confianza (IC) de 95%, definiéndose el ROR como la *posibilidad* de exposición a un determinado fármaco entre los casos dividido entre la de exposición al fármaco entre los controles [38]. El ROR para el conjunto de IDPP4 era de 67.5 (47.1-96.9) con un IC 95%. Con estos datos se confirmaba una fuerte asociación de riesgo aumentado de PA en los pacientes expuestos a IDPP4 con cualquiera de los tres fármacos IDPP4 estudiados, sugiriendo un **efecto de clase** y siendo mayor la asociación observada con Vildagliptina: ROR 225.3 (148.9-340.9) IC 95%.

A esta publicación le sigue la de *García M y colaboradores* en 2016 en la que se revisan los casos reportados de PA en la base de datos de farmacovigilancia europea *EudraVigilance* hasta el 24 de marzo de 2015 [39]. En dicho estudio identifican 113 casos reportados con vildagliptina, 40 con sitagliptina, 13 con linagliptina, 3 con saxagliptina y 1 con alogliptina. Se utilizó el *Proportional Reporting Ratios* (PRRs) con un IC de 95% como indicador de desproporcionalidad siendo necesario un número de casos ≥ 3 por lo que Alogliptina quedaba excluida de su cálculo en esta base de datos. Se define el PRR como la proporción de reportes

espontáneos para un determinado fármaco que se asocian a un determinado efecto adverso dividido entre la proporción correspondiente a los demás fármacos [38] [40]. Concluyeron que en *EudraVigilance* el PRR para todas las gliptinas, excepto Alogliptina (n=1) al no cumplir los criterios de inclusión para su estudio, era desproporcionado, es decir, que el PA como efecto adverso se presentaba más frecuentemente asociado al uso de IDPP4 que a otros fármacos, siendo, de nuevo, la asociación más fuerte para **vildagliptina** (PRR (IC 95%= 85.98 (70.98-104.15).

En ambos estudios de Farmacovigilancia tanto el ROR como el PRR revelan asociación, pero no cuantifican el riesgo de que el efecto adverso ocurra en un determinado paciente expuesto al fármaco por lo que dicho indicador de desproporcionalidad debe ser utilizado solo de forma exploratoria para detectar e identificar posibles asociaciones tal y como recalcan ambos autores [37] [39]. También se matiza que, la notificación de posibles reacciones adversas a fármacos se realiza de forma espontánea a las bases de datos de Farmacovigilancia, por lo que, probablemente, el número de casos esté infraestimado.

En 2017, *Benzaquen M y colaboradores* diseñan un estudio retrospectivo de casos-contróles (1:2) entre enero de 2014 y julio de 2016, incluyendo pacientes de tres hospitales terciarios de referencia de Francia (dos centros) y Suiza (un centro) en el que identifican que los IDPP4 se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar PA [2]. Del total de 61 casos y 122 controles se concluía que los IDPP4 se asociaban con un riesgo aumentado de PA siendo la OR ajustada de 2.64 (1.19-5.85) con un IC 95% observándose con Vildagliptina el mayor OR ajustado de 3.57 (1.07-11.84) con un IC 95%. En este estudio en concreto no podía atribuirse el aumento de casos asociados a vildagliptina a una mayor prescripción del fármaco respecto a los otros puesto que, de hecho, era la sitagliptina el IDPP4 más frecuentemente prescrito de acuerdo al análisis de venta de fármacos en Francia publicado en 2014 por la *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* (ANSM) [41].

En 2018, *O Varpuluoma y colaboradores* publican un estudio de casos-contróles (1:4) utilizando por primera vez un registro nacional, en este caso el Registro Nacional de Finlandia, extrayendo los datos de PA diagnosticados en hospitales finlandeses entre 1997 y 2013 (n= 3397) concluyendo que la OR ajustada para el desarrollo de PA en pacientes en tratamiento con IDPP4 era de 2.19 (1.55-3.11) con un IC 95% teniendo en cuenta los datos para sitagliptina (OR ajustada de

1.37 (0.93-2.01) y para vildagliptina (OR ajustada de 10.4 (4.56-23.80) con IC 95% por lo que concluían que había un riesgo significativamente aumentado de desarrollar PA con el uso de vildagliptina [42].

Posteriormente, en 2019, *Douros y colaboradores* publican un estudio de cohortes poblacional utilizando la *U.K. Clinical Practice Research Datalink* e incluyendo 168,774 pacientes que iniciaban antidiabéticos entre enero de 2007 y marzo 2018 en el que identifican que el uso de iDPP-4 se asocia al menos con el doble de riesgo de PA cuando se compara con el uso de otros fármacos empleados para la DM2 en segunda o tercera línea [3].

En 2019, *Tasanen y colaboradores* realizan una revisión completa en cuanto al penfigoide ampolloso asociado a IDPP4 [43].

Finalmente, en 2022, *Sun y colaboradores* realizan una revisión de todos los casos clínicos publicados (n=114), excluyendo revisiones, acerca del PA en relación con el tratamiento con IDPP4 [44].

Como se observa, los estudios apuntan hacia una posible asociación del desarrollo de PA con los IDPP4 utilizados como tratamiento de la DM. A continuación, se revisarán los conceptos más importantes en relación con el objeto de estudio en este trabajo.

2. DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus hace referencia a aquella enfermedad en la que se producen alteraciones a nivel del metabolismo hidrocarbonado y que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia [5]. Resumidamente, los defectos que producen esta situación metabólica son la alteración absoluta o relativa en la secreción de insulina a nivel de las células β pancreáticas y, por otro lado, los factores que condicionan la aparición de distintos grados de resistencia de los tejidos periféricos a la insulina [6]. La importancia y gravedad de dicha enfermedad crónica radica en la aparición de complicaciones agudas asociadas a la propia alteración metabólica y, por otro lado, en la aparición de complicaciones crónicas a mediano y largo plazo como son las complicaciones micro y macrovasculares a nivel renal, ocular, cardiovascular y neurológico [7][8]. Los criterios diagnósticos de diabetes así como su clasificación son reevaluados periódicamente por la comunidad científica, siendo globalmente admitidos aquellos estipulados por la *American Diabetes Association* (ADA)[8].

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Basándonos en el *Diabetes Atlas* de la *International Diabetes Federation* (IDF), la prevalencia global de diabetes mellitus en adultos entre 20 y 79 años en 2021 se calcula en **536.6 millones de personas** (424.2–612.3 millones) y se considera que su prevalencia irá en aumento en los próximos años, estimándose que en 2045 la prevalencia será de 783.2 millones (605.2–898.6 millones) [9] [45]. En estas cifras se engloban todos los tipos de diabetes siendo la más prevalente la diabetes mellitus tipo 2 ya que supone más del 90% de los casos que se diagnostican a nivel global. De igual forma, la mayor parte del aumento estimado es atribuible a la diabetes mellitus tipo 2, tal y como señalan los autores [45]. La diabetes mellitus tipo 1 corresponde al 5-10% del total de DM, otros tipos de diabetes son menos frecuentes y engloban al resto de entidades que se mencionarán más adelante en la clasificación [5][9].

A nivel mundial se calcula que 1 de cada 10 adultos padecen diabetes mellitus, diagnosticada o no [46]. En Europa la prevalencia actual en 2021 es de 61 millones, es decir, 1 de cada 11 personas [47].

La prevalencia de diabetes aumenta con la edad siendo su mayor prevalencia (24%) la observada en edades de 75 a 79 años [45]. La prevalencia de diabetes es algo mayor en hombres que en mujeres en edades comprendidas entre los 25 y 69 años pasando a igualarse prácticamente la prevalencia de los 70 a los 74 años y presentando mayor prevalencia en mujeres de los 75 a los 79 años [45].

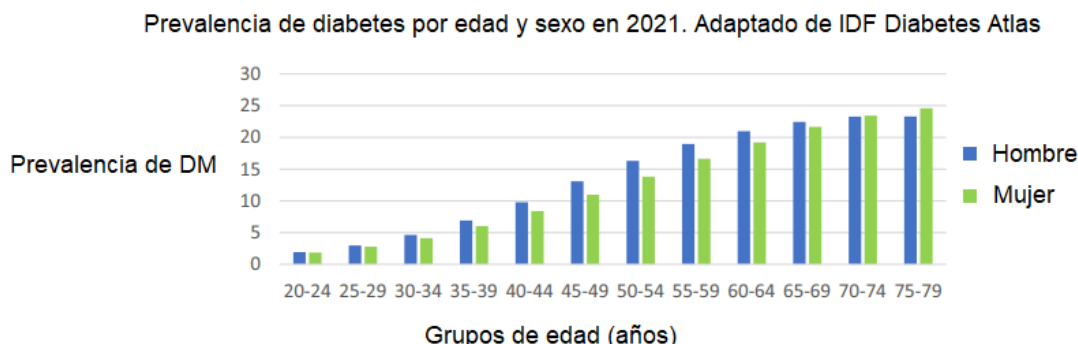


Figura 1: Prevalencia de diabetes por edad y sexo en 2021 a nivel mundial, adaptado de IDF Diabetes Atlas [45]

La diabetes mellitus es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)/*World Health Organisation* (WHO) como un importante problema de Salud Pública según recoge en su Informe Mundial sobre la Diabetes de 2016 [48]. Forma igualmente parte de una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) - a saber: enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades respiratorias crónicas- cuya reducción en su mortalidad prematura asociada forma parte de las metas que la OMS tiene para 2025 y que detalla en su *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020* [49].

Basándonos en los resultados del **Di@bet.es Study** [50] se estima que la prevalencia de **diabetes** ajustada por edad y sexo en España es del **13,8%** (IC 95% 12,8-14,7). Centrándonos en la Comunidad de Madrid y en base al estudio **PREDIMERC 2015** [51] se estima que la prevalencia de DM en la población de 30 a 74 años es del **9,2%**, encontrándose diferencias significativas entre hombres (12,3% IC95% 10,3- 14,4) y mujeres (6,4% IC95% 5,2-7,6) con una razón de prevalencia hombre/mujer=1,92. Igualmente, en ambos estudios de prevalencia de DM [50] [51] se observa que esta aumenta significativamente con la edad, teniendo la prevalencia de DM en el estudio PREDIMERC 2015 valores máximos en el grupo

de edad de 60 a 69 años, alcanzando el 32,8% en hombres (IC95% 26,8-38,8) y del 18,3% en mujeres (IC 95% 13,2-23,3) [51].

2.2. CLASIFICACIÓN

Basándonos en la clasificación de la diabetes mellitus realizada por la ADA [4], esquemáticamente podríamos clasificar la diabetes en los siguientes tipos:

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS (ADA 2022)
Diabetes tipo 1 • Inmunomediada • Idiopática
Diabetes tipo 2
Tipos específicos de diabetes:
• Diabetes monogénica: ○ Diabetes neonatal ○ Diabetes MODY
• Diabetes relacionada con la fibrosis quística
• Diabetes por enfermedades del páncreas exocrino (pancreopriva): ○ Relacionada con pancreatitis ○ Post-pancreatectomía
• Diabetes por fármacos: ○ Corticoterapia ○ Tratamiento del VIH ○ Post-trasplante de órganos
Diabetes mellitus gestacional

Tabla 1. Clasificación de la diabetes mellitus (ADA 2022)

Tal y como mencionan en la clasificación de la ADA el poder clasificar la diabetes en distintos tipos ayuda a escoger un tipo de tratamiento frente a otro. Además de la clasificación de la ADA [4] existen otras como la clasificación de la OMS de 2019 [52].

Tradicionalmente, se consideraba que la diabetes tipo 1 se diagnosticaba solo en niños y que la diabetes tipo 2 solo ocurría en adultos. Actualmente, sabemos que cualquier tipo de diabetes puede presentarse en ambos grupos de edad y que tampoco el fenotipo tradicional de asociar diabetes tipo 1 a personas “delgadas” y de diabetes tipo 2 a personas con sobrepeso u obesidad se cumple [53].

Tanto la diabetes tipo 1 como la diabetes tipo 2, por tanto, son enfermedades con gran heterogeneidad cuya forma de presentación clínica y progresión pueden variar de forma significativa entre unos individuos y otros. Hay que recordar que algunas personas con diabetes no pueden ser claramente encuadradas dentro de la categoría de diabetes tipo 1 o de diabetes tipo 2 por presentar ciertas características atípicas en cuanto a la carga genética familiar, la forma o edad de presentación, la respuesta al tratamiento y/o la progresión y presencia de complicaciones.

2.3. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

De forma sucinta, la característica común en todas las formas de diabetes es la disfunción o destrucción de las células β pancreáticas productoras de insulina [52][54-57]. Hay diversos mecanismos que pueden conducir a este descenso en la función o a la completa destrucción de las células β pancreáticas [6].

A modo de recuerdo histórico, la OMS en su primera clasificación de la diabetes mellitus (1980) hablaba de dos grandes grupos: la diabetes insulino-dependiente (ID) o tipo 1 y la diabetes no insulino dependiente (NID) o tipo 2, haciendo mención aparte de otro grupo en el que se incluían “*otros tipos de diabetes*” como aquellas asociadas a patología pancreática, enfermedades hormonales, fármacos, alteraciones del receptor o síndromes genéticos [58]. Mucho ha evolucionado la clasificación que actualmente se hace de la diabetes mellitus y la nomenclatura “Diabetes ID” o “Diabetes NID” ha quedado obsoleta [52], aunque ejemplifica, a grandes rasgos y de forma simplista, la patogenia de la enfermedad: por destrucción total de las células β productoras de insulina (y, por ende, dependiente de insulina como tratamiento), típico de la diabetes tipo 1 (antiguamente conocida como ID), o por disfunción “parcial” de las mismas (típico de la diabetes tipo 2 o antiguamente conocida como NID).

2.4. TIPOS DE DIABETES

Los distintos tipos de diabetes se clasifican en base a su patogenia y fisiopatología con un sustrato genético, epigenético y procesos desencadenantes distintos los unos de los otros. A continuación, se expondrá un breve recuerdo de la DM1 y se desarrollará la **diabetes tipo 2** en mayor profundidad por ser objeto de estudio en este trabajo.

2.4.1. Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes mellitus tipo 1 corresponde al 5-10% de los diagnósticos totales de diabetes [5][9]. En ella se produce una destrucción de las células β pancreáticas. En el 90% de los casos dicha destrucción es de forma inmunomediada en base la interacción entre la predisposición genética (aumento de riesgo en haplotipos HLA-DR3-DQ2 y HLA DR4-DQ8) [59][60] y determinados factores ambientales no del todo dilucidados [61][65]. Los biomarcadores de autoinmunidad en la DM1 incluyen los anticuerpos anti-GAD65, anti-insulina, anti-IA2 y anti-ZnT8 [66].

2.4.2. Diabetes mellitus tipo 2

El tipo de diabetes mellitus más frecuente es la diabetes mellitus tipo 2 ya que supone más del 90% de los casos que se diagnostican a nivel global como se mencionó anteriormente [5][9].

La patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 es multifactorial debiéndose a una compleja interacción entre la predisposición genética y múltiples factores ambientales que conducen a la presencia de distintos grados de resistencia a la insulina y de defectos de secreción de la misma a nivel de las células β pancreáticas [66].

Existe una predisposición genética **poligénica** para el desarrollo de DM2 [67]. En base a los datos que arroja el estudio DISCOTWIN se evidenció que existe más de un 87% de concordancia entre gemelos monocigotos en relación con la presencia o no de DM2 [68]. Cuando uno de los gemelos tenía DM2 en un 20-53% de los casos el otro gemelo monocigoto también la tenía mientras que en gemelos dicigotos la prevalencia es mucho menor (del 0 al

29%). Por otro lado, gracias al avance en la caracterización del genoma y los estudios de *Genome-Wide Association* (GWA), se han identificado al menos 250 regiones genómicas que predisponen a DM2 [67].

Entre los **factores ambientales** estudiados y que predisponen a la insulinoresistencia y a la DM2 destacarían los siguientes [55][69-71]:

- Familiar de primer grado con diabetes
- Determinadas etnias: afroamericanos, americanos de ascendencia asiática, latinos, nativos americanos, nativos de islas del Pacífico
- Ingesta calórica aumentada con un estilo de dieta hipercalórica occidental incluyendo el exceso de consumo de hidratos de carbono refinados y/o bebidas azucaradas
- Sedentarismo, disminución del consumo energético
- Obesidad: más en relación con insulinoresistencia que genera la presencia de adiposidad visceral incrementada o de un acúmulo de grasa ectópica a nivel hepático (esteatosis hepática) que simplemente en relación con el Índice de Masa Corporal (IMC) por si solo.
- Hipertensión arterial (HTA)
- Dislipemia (HDL <35mg/dl y/o triglicéridos >250mg/dl)
- Presencia de síndrome de ovario poliquístico
- Presencia de *acantosis nigricans*
- Antecedente de diabetes mellitus gestacional (DMG)
- VIH
- Tabaquismo
- Estatus socioeconómico bajo
- Depresión, ansiedad
- Bajo peso al nacer: la restricción del crecimiento intrauterino predispone a la insulinoresistencia, intolerancia a los hidratos de carbono, DM2, dislipemia (DL) e Hipertensión arterial (HTA) en la vida adulta
- Peso elevado al nacer: mayor a 4kg se asocia también a DM2 en la vida adulta, probablemente en relación con una situación de hiperglucemia materna durante la gestación.

- Prematuridad

Además de estos factores hay algunos **fármacos** que predisponen a la hiperglucemia mediante una disminución de la secreción de insulina, aumento de la liberación de glucosa hepática y produciendo insulinoresistencia a nivel de los tejidos periféricos, destacando [72]:

- Corticoesteroides
- Antihipertensivos: β -bloqueantes, diuréticos tiazídicos,
- Estatinas
- Antipsicóticos atípicos
- Inhibidores de la proteasa (tratamiento del VIH)
- Agonistas de GnRH utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata
- Fármacos utilizados en trasplante de órganos como el tacrólimus, sirolimus y ciclosporina

Como detallan *Kahn SE* y colaboradores en su revisión [56], los dos grandes pilares en los que se resumiría la fisiopatología de la DM2 son, por tanto, son los siguientes:

- Insulinoresistencia
- Secreción inadecuada de insulina

Respecto a la insulinoresistencia debemos saber que el metabolismo de la glucosa, como muchos otros procesos endocrinometabólicos, de forma fisiológica se regula por una retroalimentación (*feedback*) que abarca la secreción de insulina por las células β y la sensibilidad de los tejidos a dicha insulina [73-75].

En contexto de **insulinoresistencia**, las células β logran mantener la tolerancia a la glucosa en cifras normales, pero a expensas de liberar más cantidad de insulina. Sin embargo, si las células β no logran mantener dicha producción adecuada y suficiente de insulina para esos requerimientos, la glucemia comienza a elevarse dando lugar a la hiperglucemia con un espectro continuo entre la glucemia basal alterada, la intolerancia hidrocarbonada y la diabetes mellitus [76][77]. La historia natural de la DM2 fue descrita en un artículo que ya se considera clásico por el grupo suizo de *Jallut D* y

colaboradores [78], tal y como remarca DeFronzo RA y colaboradores en sus revisiones acerca de la fisiopatología de la DM2 y el octeto ominoso de la DM2 [6][79].

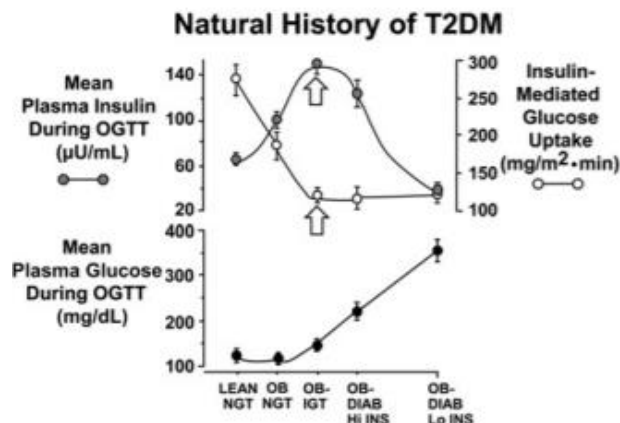


Figura 2. Historia natural de la DM2. Adaptado de DeFronzo [79]

Respecto a la **secreción inadecuada de insulina** sabemos que los defectos en la secreción de insulina son resultado de predisposición genética y la programación de la masa de células β pancreáticas [65]. La exposición crónica a la hiperglucemia puede alterar la función de las células β y exacerbar la propia resistencia a la insulina en lo que se conoce como “glucotoxicidad” empeorando la situación metabólica [80].

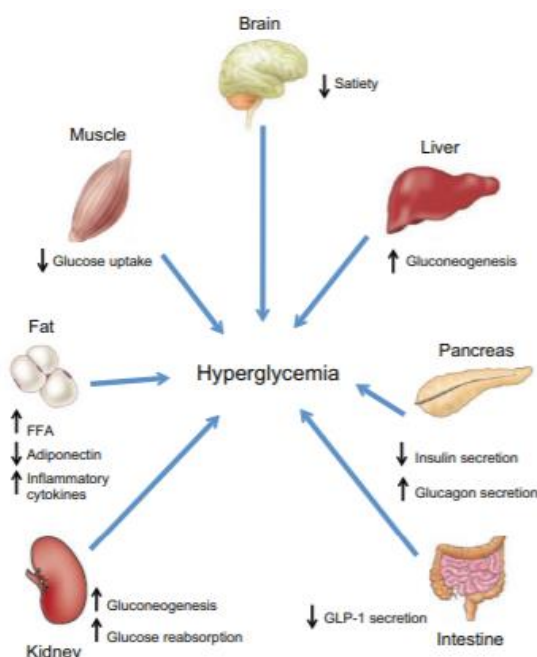


Figura 3. Fisiopatología de la DM2. Adaptado de Cornell S. [82]

Respecto al término introducido anteriormente del “**octeto ominoso**”, DeFronzo RA [6] hace mención a que, aparte del anteriormente descrito “**triumvirato**” [81] de la diabetes (fallo en las células β y resistencia a la insulina a nivel del músculo y hepático) existían al menos otros cinco alteraciones a nivel fisiopatológico que contribuían a la intolerancia a la glucosa en la DM2. En conjunto, estos ocho factores son los siguientes [6][82]:

- Insulinorresistencia a nivel del hígado: el hígado se encarga de la producción de glucosa en los procesos de gluconeogénesis y glucogenolisis [83]. En la DM2 hay un exceso de producción de glucosa hepática en contexto de resistencia al efecto supresor de la insulina [84]. También contribuyen otros factores como la falta de supresión posprandial de la secreción de glucagón producido en las células α pancreáticas incrementándose la concentración del mismo y la sensibilidad hepática a la acción hiperglucemiante del glucagón [85].
- Insulinorresistencia a nivel del músculo: el transportador de glucosa GLUT-4 se encarga de la entrada de glucosa al músculo esquelético. También se expresa en adipocitos y músculo cardíaco [86]. La insulina y el ejercicio estimulan la translocación de GLUT-4 a la membrana celular produciéndose la captación de glucosa. En el caso de la DM2, se produce resistencia a nivel del músculo esquelético a la acción de la insulina por defectos en la señalización de la misma conduciendo a un descenso en la captación de glucosa y al desarrollo de hiperglucemia [87].
- Defecto en la función de las células β del páncreas: como se ha ido desarrollando anteriormente, antes de la aparición de la DM2 hay una pérdida de función de las células β encargadas de la producción de insulina, observándose la aparición de hiperglucemia [88][89][90]. Se considera que en personas en las que las cifras de glucemia ya se encuentran en rango de DM2 [5], probablemente ya hayan perdido hasta un 80% de la función de sus células β [91][92][93].

- Resistencia a nivel de los adipocitos al efecto antilipolítico de la insulina, “lipotoxicidad”: conduciendo a un exceso plasmático de FFA (ácidos grasos de cadena libre) y un nivel intracelular elevado de metabolitos lipídicos tóxicos a nivel del hígado, músculo y células β que causaría insulinoresistencia, fallo y apoptosis de las células β [94].
- Descenso del efecto de las incretinas gastrointestinales: tanto de GLP1 (por sus iniciales en inglés *glucagon-like peptide 1* y del péptido insulínotropo dependiente de glucosa) como de GIP (*glucose dependent insulinotropic peptide*), que se liberan en respuesta a la ingesta de nutrientes y son responsables de hasta el 60% de la secreción de insulina tras la ingesta [95]. En personas con DM2, hay una secreción inadecuada de GLP-1 y una respuesta reducida a GIP conduciendo a un descenso en la secreción de insulina dependiente de glucosa [96].
- Alteración a nivel del glucagón: aumento de su secreción a nivel de las células α pancreáticas y sensibilidad aumentada al glucagón, conduciendo a un aumento de la secreción hepática de glucosa y una supresión inapropiada de dicha secreción de glucagón favoreciéndose la situación de hiperglucemia [97].
- Alteración a nivel renal: la mayor parte de glucosa filtrada a nivel renal se reabsorbe a nivel del túbulo proximal por el transportador SGLT2 [98]. Cuando la glucosa sobrepasa el umbral renal de reabsorción (en torno a 180mg/dl) comienza a haber glucosuria. En personas con DM2 la capacidad renal de reabsorber glucosa está aumentada respecto a personas sin diabetes empeorando la situación de hiperglucemia [99]. A nivel renal también se produce gluconeogénesis postulándose que en personas con DM2 dicha producción está aumentada [100].
- Resistencia a nivel del sistema nervioso central (SNC): la insulina cruza la barrera hematoencefálica y junto con otras hormonas como la leptina y la ghrelina regula el estímulo del

hambre y la saciedad [101]. En pacientes con DM2 a nivel cerebral se pierde dicho efecto inhibitorio de la insulina sobre el apetito haciéndose “resistente” al mismo [102].

2.4.3. Formas híbridas de diabetes

La OMS [52], pero no la ADA [5], recoge como entidades distintas a la DM1 y la DM2 dos formas de diabetes cuya patogenia incluiría características típicas de la diabetes tipo 1 y de la diabetes tipo 2 y estas son:

- La diabetes LADA: en individuos generalmente adultos (>35 años) con presencia de autoinmunidad pancreática, una evolución clínica más lenta respecto a la forma clásica de la DM1 acompañándose con cierta frecuencia de síndrome metabólico, sobrepeso u obesidad [103-106].
- Diabetes tipo 2 con tendencia a la cetosis: es una forma de DM2 con desarrollo de cetosis en pacientes con autoinmunidad pancreática negativa y presencia de insulinopenia en la que, en el momento de la cetosis hay una evidencia de insulinopenia severa que suele revertir una vez se instaura el tratamiento insulínico [107-110].

2.5. DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de diabetes globalmente aceptados son los de la *American Diabetes Association* (ADA). Anualmente, la ADA actualiza su publicación de “*Standards of Diabetes Care*” donde detalla las herramientas diagnósticas que se emplean para diagnosticar la diabetes mellitus [4].

2.5.1. Cuadro clínico

El cuadro clínico característico de diabetes es aquel en el que se produce la tríada clásica de **clínica cardinal** de diabetes caracterizada por: polidipsia, poliuria y pérdida ponderal [111]. En el debut de diabetes tipo 1 es más frecuente que estos síntomas estén presentes. Otros cuadros clínicos de mayor gravedad en la diabetes son la presencia de

cetoacidosis diabética, más frecuente en la DM1, y del estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH), más frecuente en DM2 [112]. En ambos cuadros las elevadas cifras de glucosa plasmática producen una importante deshidratación y otras alteraciones a nivel del metabolismo como es la presencia de cetosis y acidosis metabólica, en la CAD, manifestándose clínicamente con deshidratación grave y pudiendo asociar alteraciones neurológicas, bajo nivel de conciencia, coma e incluso el fallecimiento.

Sin embargo, en muchas ocasiones la diabetes, sobre todo la diabetes tipo 2, no presenta síntomas al inicio, y durante un intervalo de tiempo variable por lo que en la mayoría de casos es **asintomática** a pesar de que la hiperglucemia crónica ya desde estos estadios asintomáticos puede producir alteraciones patológicas a nivel micro y macrovascular dando lugar a complicaciones asociadas a la diabetes [113].

2.5.2. Criterios diagnósticos de diabetes

Basándonos en los criterios diagnósticos de la ADA de 2023 [4] y de la OMS de 2019 [52], la diabetes mellitus puede diagnosticarse en presencia de:

Criterios diagnósticos de diabetes mellitus
– Glucosa plasmática en ayunas de al menos 8 horas $\geq 126\text{mg/dl}^*$ – Glucosa $\geq 200\text{mg/dl}$ a las 2 horas tras una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) tras la ingesta de 75 gramos de glucosa anhidrica disuelta en agua* – Hemoglobina glicada (A1c) $\geq 6.5\%^*$ con un método certificado por la NGSP y estandarizado con el ensayo DCCT – En presencia de síntomas clásicos de diabetes, una cifra de glucosa plasmática al azar $\geq 200\text{mg/dl}$ es diagnóstico de DM
*En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el diagnóstico requiere dos resultados anormales en la misma o en distintas muestras

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus [4]

Estos criterios diagnósticos son aplicables para realizar el diagnóstico de cualquier tipo de diabetes mellitus salvo el de diabetes mellitus gestacional.

El término **prediabetes** es utilizado en aquellos individuos cuya cifra de glucosa no presenta criterios diagnósticos de diabetes pero es demasiado elevada para ser considerada normal [4]:

- Glucosa plasmática en ayunas entre 100-125mg/dl: glucemia basal alterada
- Glucosa a las 2 horas tras SOG de 140-199mg/dl: intolerancia a los hidratos de carbono
- A1c 5.7-6.4%

2.6. OBJETIVOS TERAPEÚTICOS

Los objetivos de manejo de la diabetes mellitus engloban un adecuado control metabólico y glucémico [117]; el control de otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV) destacando las cifras de presión arterial, valores de lípidos (colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) [6]; el despistaje y tratamiento de complicaciones micro y macrovasculares asociadas a la diabetes [7] [118] y el despistaje y tratamiento de comorbilidades asociadas [119] [120]

El control glucémico se realiza mediante [121] la medición periódica de la A1c, la monitorización continua de glucosa (CGM) y/o la realización de autodeterminaciones de glucosa capilar.

- A1c: la A1c refleja el promedio de glucemia de aproximadamente los últimos 3 meses. Su valor, tiene un alto valor predictivo en cuanto al desarrollo de complicaciones asociadas a la diabetes [121][122][123]. El valor de A1C muestra correlación entre sus cifras y las de glucosa media estimada tal y como evidenció el estudio ADAG [124], en este sentido, una A1c del 7% correspondería a una glucosa media estimada de 154mg/dl (IC 95%: 123-185).

En la mayoría de pacientes adultos con diabetes mellitus - excluyendo el período de gestación- el objetivo de control glucémico

óptimo en cuanto a cifras de A1c se sitúa en una A1c <7% [125]. Esto es debido a que el estudio DCCT [125] y el estudio EDIC [126] realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y el estudio Kumamoto [127] y el UKPDS [128] [129] realizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evidenciaron que lograr un objetivo de control intensivo con A1C <7% (respecto al control estándar) reducía la presencia de complicaciones microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética). Se observaba igualmente una relación curvilínea entre las cifras de A1C y el desarrollo de dichas complicaciones. Una reducción de 7% a 6% de A1c se asocia con una mayor reducción del riesgo de complicaciones microvasculares aunque la reducción absoluta del riesgo es mucho menor siendo este un posible objetivo de control en casos en los que haya un bajo riesgo de hipoglucemias y una esperanza de vida larga [126][129].

Por otro lado, hay que tener en cuenta el riesgo elevado de **hipoglucemia** asociada al tratamiento insulínico en la diabetes tipo 1 así como la polifarmacia que muchas veces presentan algunos pacientes con diabetes tipo 2 y que puede aumentar el riesgo de hipoglucemias. En este sentido, tal y como pusieron de manifiesto los estudios ADVANCE, VADT y ACCORD [130][131][132], se debe tener precaución a la hora de intensificar el tratamiento para la diabetes con objetivo de lograr A1C cercanas a la normalidad en pacientes con diabetes tipo 2 con elevado riesgo cardiovascular.

Hay que tener en cuenta que, de acuerdo a las recomendaciones de la ADA [17], en pacientes **ancianos** con buena situación basal y pocas comorbilidades crónicas, se recomiendan objetivos de control glucémico ajustados como una A1c en torno a 7-7.5%. Sin embargo, dado el mayor riesgo de hipoglucemias que presentan [133], en pacientes ancianos con mayor comorbilidad, deterioro cognitivo o dependencia funcional, los objetivos de control glucémico deben ser menos estrictos, por ejemplo, A1c de 8%. De igual forma, se recomienda que, si bien se pueden relajar los objetivos de control metabólico, se deben evitar situaciones de

hiperglucemia que conlleven la presencia de síntomas de hiperglucemia o complicaciones agudas asociadas a la hiperglucemia.

- Monitorización continua de glucosa (MCG): la monitorización continua de glucosa y la información que aporta mediante su informe estandarizado permite conocer información detallada acerca del manejo de la diabetes. Uno de los parámetros, el Tiempo en Rango (TIR) se correlaciona con las cifras de A1c [134][135][136]. El objetivo de TIR es mayor al 70% con los datos obtenidos de al menos 14 días [137]. De igual forma, datos recientes orientan hacia que un mayor TIR correlaciona bien con el riesgo de complicaciones [138].
- Determinación de glucosa capilar: de acuerdo con las recomendaciones actuales de la ADA, los objetivos de glucemia en personas adultas, no gestantes, son los siguientes [138][139]:
 - En ayunas (preprandial): entre 80-130mg/dl
 - Posprandial (a la 1-2 horas desde el inicio de la ingesta): menor a 180mg/dl

2.7. TRATAMIENTO

Hace un siglo desde que en 1921 *Banting F.* y *Best C.* en Toronto aislaron la insulina en colaboración con *MacLeod J.* y *Collip J.* y de que esta se administrase en 1922 por primera vez a un paciente como tratamiento para la diabetes [140][141]. Previamente a dichos descubrimientos, se había hipotetizado que el extracto pancreático contenía ciertas sustancias capaces de actuar con efecto anti-diabético como se recoge en la publicación de 1921 del científico rumano *Paulescu N.* [142][143].

Desde entonces se han ido desarrollando distintos fármacos tanto insulínicos como no insulínicos para el abordaje de dicha enfermedad. A continuación, se mencionarán los hitos destacados por orden cronológico en la comercialización de las distintas familias de fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes:

Insulinas [144][145]:

- 1922 Primera administración de insulina exógena (origen animal)
- 1946 Insulina NPH (*Neutral protamine Hagedorn*)
- 1977: Insulina recombinante humana
- Década de los 90: análogos de insulina rápida
- Década de los 2000: análogos de insulina basal

Fármacos no insulínicos [146]:

Entre paréntesis, el primer fármaco comercializado de cada familia:

- 1956 Sulfonilureas (tolbutamida)
- 1959 Biguanidas (fenformina)
- 1995 Inhibidor de alfa-glucosidasa (acarbose)
- 1996 Tiazolinedionas (troglitazona)
- 1997 Meglitinidas (repaglinida)
- 2005 Ar-GLP1 (exenatida)
- 2006 IDPP4 (sitagliptina)
- 2013 I-SGLT-2 (canagliflozina)

El tratamiento de la diabetes mellitus para lograr los objetivos de control comentados se basa en modificaciones del estilo de vida y, en la mayoría de casos, es preciso añadir terapia farmacológica ya sea con insulina y/o con fármacos no insulínicos como se expondrá a continuación [147].

2.7.1. Modificaciones del estilo de vida

En primer lugar, para el tratamiento de la diabetes mellitus es necesario recomendar un estilo de vida que incluya una dieta equilibrada, actividad física regular y hábitos saludables incluyendo el cese tabáquico y un adecuado abordaje psicosocial [148]. En caso de asociar sobrepeso u obesidad, se debe recomendar la pérdida y mantenimiento de al menos el 5% del peso corporal a través de estas modificaciones del estilo de vida [120].

2.7.2. Insulina

En la diabetes tipo 1, dada su fisiopatología con la ausencia casi total de secreción endógena de insulina por la célula β , el tratamiento con insulina es fundamental. Con ello se controla la hiperglucemia y otras alteraciones metabólicas producidas por la insulinopenia como son la hipertrigliceridemia y la situación de cetoacidosis y catabolismo [149]. Dada la disfunción de la célula β que se produce en la diabetes tipo 2 a lo largo del tiempo, también puede ser necesario que precise tratamiento con insulina, más frecuentemente en pauta basal, pero en algunas circunstancias siendo necesaria una pauta basal-bolo.

El tratamiento intensivo con insulina consiste en [150]:

- **Pauta basal-bolo con múltiples dosis diarias:** administrando insulina basal (lenta o ultralenta) generalmente una o dos veces al día (vida media de 12-24h) e insulina rápida o ultrarrápida (pico de acción más rápido y vida media más corta) en forma de bolos más pauta correctora con las ingestas.
- **Infusor subcutáneo continuo de insulina (ISCI), también conocido como bomba de insulina:** de forma continua se administra insulina de acción rápida (que imita el aporte de insulina basal) combinado con la administración de bolos o dosis correctoras de insulina con las ingestas y de cara a mantener las cifras de glucemia en los objetivos establecidos. Cuando la bomba de insulina va asociada a un MCG y existe un algoritmo de control para la infusión automatizada de insulina, este sistema se denomina sistema de asa cerrada, estando disponible en España desde 2018 [151].

2.7.3. Fármacos no insulínicos

En la diabetes tipo 2 existen distintos fármacos, aparte de la insulina, que pueden emplearse para el control metabólico y prevención de complicaciones asociadas a la diabetes.

Actualmente, y desde la actualización de las guías de consenso del tratamiento de la diabetes tipo 2 de la ADA y EASD de 2018, 2019 y 2022 [152][153][154], se recomienda un abordaje centrado en el paciente escogiendo como primera línea de tratamiento en función de las comorbilidades y otros factores asociados. Generalmente, esta primera línea consiste en la recomendación de modificaciones del estilo de vida e inicio de metformina al diagnóstico de diabetes tipo 2 salvo contraindicaciones o circunstancias concretas del paciente.

En este sentido, de cara a escoger la terapia más apropiada para el paciente y basándonos en las recomendaciones de la ADA-EASD [154], se debería tener en cuenta:

- Presencia de enfermedad cardiovascular y/o alto riesgo cardiovascular
- Enfermedad Renal Crónica
- Insuficiencia cardíaca
- Riesgo de hipoglucemia
- Peso corporal
- Efectos secundarios
- Costes
- Preferencias del paciente

Por otra parte, tanto el manejo de la diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia [155], como en pacientes ancianos [17] tienen sus consideraciones particulares. *Estas últimas se detallarán más adelante.*

De entre los fármacos no insulínicos para la diabetes se detallarán los más ampliamente utilizados:

2.7.3.1. Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) son fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus desde hace varias décadas, conociéndose su mecanismo de acción desde finales de los años 40 y comercializándose las primeras de ellas en los años 50 del siglo XX. Actúan a nivel de los canales de K-ATP de las células β pancreáticas reduciendo las cifras de glucemia [156].

Actualmente, las de primera generación son menos utilizadas en práctica clínica habitual siendo más frecuente el uso de las de segunda generación por sus menores efectos adversos a nivel hipoglucemiante. Las SU de segunda generación actúan a nivel de la célula β estimulando la liberación de insulina no dependiente de glucosa. Destacan la glibenclamida, glimepirida, glipizida y la gliclazida siendo esta última la que menor riesgo de hipoglucemia presenta [157].

En general, son bien toleradas, han sido ampliamente prescritas en el tratamiento de la DM2, tienen un bajo coste y pueden ser utilizadas en monoterapia y/o en combinación con metformina. El mayor efecto adverso que presentan es su relativo **alto riesgo de hipoglucemias**, por otro lado, también se asocian con aumento de peso. Con su uso, en un paciente con DM2 con buena respuesta al tratamiento se esperaría una reducción de A1C del 1-2% [146].

Hasta que se aprobó la metformina las SU eran el único tratamiento oral disponible para el tratamiento de la DM2.

2.7.3.2. Biguanidas: metformina

La metformina es un fármaco perteneciente a la familia de las biguanidas, ampliamente utilizado en diabetes desde hace décadas, siendo recomendado su uso en monoterapia como primer escalón terapéutico en numerosas guías de diabetes [152][153][154].

Su mecanismo de acción principal es la reducción de la producción de glucosa hepática así como un aumento periférico de la sensibilidad a la insulina.

Generalmente, se espera una reducción en la A1C en torno al 1.5% asociada a su uso en DM2. No presenta riesgo de hipoglucemias y tiene un bajo coste [146].

Está contraindicado en el caso de filtrado glomerular <30 ml/min/1.73m² y debe ajustarse su dosis con FG < 45 ml/min/1.73m². Hay que considerar que puede dar efectos secundarios a nivel gastrointestinal destacando la presencia de diarrea y, en algunos casos, déficit de vitamina B12 [157].

2.7.3.3. Inhibidores de α -Glucosidasa (acarbose)

Este grupo de fármacos actúa a nivel local en el intestino delgado inhibiendo las enzimas **α -Glucosidasa** encargadas de la digestión de los hidratos de carbono complejos en monosacáridos. De esta forma, se absorben en menor cantidad disminuyéndose la glucemia postprandial y consecuente hiperglucemia

No son fármacos frecuentemente utilizados por su modesto efecto así como por la presencia de efectos secundarios a nivel gastrointestinal [156].

2.7.3.4. Tiazolidinedionas: pioglitazona

Son fármacos que mejoran la resistencia a la insulina actuando como agonistas de PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) facilitando el aumento de la captación de glucosa en numerosos tejidos como el tejido adiposo, músculo e hígado [146].

Debido a ciertas preocupaciones en cuanto a la seguridad cardiovascular de este grupo farmacológico, a raíz de la publicación en 2007 en el *New England Journal of Medicine (NEJM)* del estudio de Nissen SE y colaboradores [158] en la que se describía la asociación del uso de rosiglitazona con un riesgo aumentado de presentar infarto agudo de miocardio, el único fármaco hoy en día que se utiliza en EEUU y UE de esta familia de fármacos es la pioglitazona. En general, no son fármacos empleados en primera línea debiéndose individualizar su uso. Respecto a los posibles efectos adversos, es importante vigilar la presencia de retención hídrica y riesgo de insuficiencia cardíaca con aumento de peso asociado, así como riesgo de fracturas óseas y cáncer de vejiga [156] [157].

2.7.3.5. Metiglinidas (glinidas)

El mecanismo de acción de las glinidas es similar al de las SU aunque se trata de fármacos no relacionados estructuralmente. Las glinidas

inducen la estimulación de la liberación de insulina desde la célula β pancreática. Su efecto es dependiente de glucosa.

Tienen un inicio de acción más rápido que las SU y una acción más corta por lo que se administra en múltiples dosis a lo largo del día. Pueden producir hipoglucemias, aunque menos que las SU. Las glinidas actualmente comercializadas son la Repaglinida y la nateglinida [156] [157].

2.7.3.6. Fármacos incretínicos

Para poder desarrollar este apartado es importante detallar previamente algunos conceptos:

- **Efecto incretina:** hace referencia al fenómeno por el cual, en individuos sanos, la administración de glucosa por vía oral produce una respuesta mayor en la liberación de insulina que cuando la glucosa es administrada de forma intravenosa. Es mediado por las hormonas incretínicas intestinales que son el péptido análogo a glucagón tipo 1 o GLP1 por sus iniciales en inglés (*glucagon-like peptide 1*) o el péptido insulínotropo dependiente de glucosa o GIP (*glucose dependent insulinotropic peptide*). El efecto incretina es un responsable del 50-70% de la secreción total de insulina tras la ingesta oral de glucosa. Este efecto se encuentra disminuido en la DM2 particularmente la acción insulínótropa de GIP [156][159].
- **Incretinas** (GLP-1 y GIP): son hormonas intestinales que se liberan a la sangre en respuesta a la ingesta de nutrientes, participando en la homeostasis de la glucemia, regulando la secreción de insulina y glucagón dependiente de glucosa. El GLP1 es un péptido intestinal que, por un lado, potencia la liberación de insulina dependiente de glucosa y, por otro, suprime la secreción de glucagón (una hormona contrarreguladora) [160].

2.7.3.6.1. IDPP4 o gliptinas

Para poder desarrollar la función de los IDPP4 debemos conocer primero la familia de las dipeptidil peptidasas (DPP) a la que pertenece la enzima DPP4.

La dipeptidil peptidasa IV (DPPIV o DPP4) pertenece a la familia de las dipeptidil peptidasas (DPP) que incluye, además de la DPP4, la FAP (*fibroblast activation protein α*), DPP8 y DPP9 [161].

La dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) es una glicoproteína transmembrana originalmente conocida como el marcador de superficie **CD26** de las células T, también se localiza en forma soluble en fluidos corporales. DPP4 se expresa ampliamente en la superficie de varias células como las estromales, células madre, epiteliales, endoteliales y células inmunes incluyendo los linfocitos T CD4+ y CD8+, las células B, las células natural killers, células dendríticas y macrófagos [160] así como en diferentes órganos incluyendo riñones, tracto gastrointestinal, hígado y médula ósea [162].

Una de las funciones de DPP4 consiste en escindir el dipeptido N-terminal de péptidos con el aminoácido Prolina o Alanina en penúltima posición [161]. Entre los sustratos fisiológicos de la peptidasa DPP4 se encuentran las incretinas (GLP-1 y GLP-2 así como GIP), teniendo un papel fundamental en la degradación de dichas hormonas incretínicas. Las incretinas tienen una vida media corta y son rápidamente hidrolizadas por DPP4 en un minuto y medio [159]. Las DPP4 también interaccionan con otras proteínas como el colágeno, la fibronectina y la adenosina deaminasa entre otras [161].

Dentro de la familia de DPP4, se encuentra la DPP8 y DPP9. Ambas tienen una actividad *DPPIV-like* y comparten una secuencia muy similar entre sí. En este caso se trata de enzimas citoplasmáticas (no transmembrana). Su actividad fisiológica todavía no es bien conocida [161].

Dentro de la familia de los fármacos IDPP4 nos encontramos con la sitagliptina [11-13], vildagliptina [26], saxagliptina [27], linagliptina

[163], y alogliptina [215]. A nivel químico se trata de un grupo diverso con distinto perfil farmacocinético [14]. Se podrían clasificar en:

- Peptidomiméticos (mimetizan la estructura del sustrato de DPP4): sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina
- No peptidomiméticos: alogliptina y linagliptina

La saxagliptina y la vildagliptina se hidrolizan para dar un metabolito activo e inactivo respectivamente [14]. Salvo para la linagliptina, cuya forma de eliminación es biliar, la forma de eliminación de los IDPP4 es renal, requiriendo ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal [14].

Respecto a la selectividad que presentan con los distintos componentes de la familia de DPP se observa que la sitagliptina y la alogliptina tienen una alta afinidad por DPP4 mientras que la vildagliptina, saxagliptina y la linagliptina tienen menor selectividad por DPP4, presentando tanto la vildagliptina como la saxagliptina una menor selectividad por DPP4 comparado con DPP8 y DPP9 [162].

Los IDPP4 o gliptinas son un grupo de fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 desde 2006 (FDA) y desde 2007 por la EMA. Se trata de moléculas cuyo mecanismo de acción reside en la inhibición de la actividad catalítica de la DPP4 [14]. Inhibiendo la acción de DPP4 se prolonga la vida media de GLP1 aumentándose sus efectos insulínотrópicos y mejorando el perfil glucémico y, por tanto, el control metabólico en la DM2. Por tanto, los efectos de los IDPP4 sobre la glucemia son mediados a través de los efectos de los sustratos a los que protegen de su degradación (GLP-1, GIP, PYY), al inhibir la actividad catalítica de DPP4, destacando:

- Aumentan la secreción de insulina
- Disminuyen la secreción de glucagón con glucemia en niveles de ayunas o superior (mediado por GLP1), aumentando la secreción de glucagón en niveles de glucemia menores a los de ayunas (mediado por GIP)
- Reducen las cifras de glucosa en ayunas y posprandial
- Mínimo riesgo de hipoglucemia
- Efecto neutro en cuanto al peso

2.7.3.6.2. Análogos del receptor de GLP-1 (aGLP-1)

Las incretinas (GLP-1 y GIP) regulan la secreción de insulina y glucagón dependiente de glucosa. Por analogía al receptor de GLP-1 se potencia la liberación de insulina dependiente de glucosa y se suprime la secreción de glucagón mejorando las cifras de glucemia.

Tienen beneficios a nivel cardiovascular y renal y en cuanto a pérdida de peso. Hay que vigilar efectos secundarios gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea...). Existe riesgo de tumor de células C tiroideo en roedores, siendo su relevancia no determinada en humanos. Destacan: dulaglutida inyectado semanal, semaglutide inyectado semanal y oral diario y liraglutida inyectado diario [156] [157].

2.7.3.7. iSGLT2

Inhiben el cotransportador de sodio-glucosa a nivel renal en el túbulo contorneado proximal. Se inhibe la reabsorción de glucosa a nivel renal produciéndose glucosuria

Tienen beneficios a nivel cardiovascular, en insuficiencia cardíaca y en enfermedad renal crónica (ERC). Ayudan en la pérdida de peso. Precisan ajuste en función del filtrado glomerular. Hay que vigilar riesgo de infecciones genitourinarias y riesgo de cetoacidosis diabética, euglucémica (raro en DM2). Destacan la empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina [156] [157].

2.7.4. Cirugía bariátrica

La obesidad y el exceso de adiposidad aumentan el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 [165], siendo la pérdida de peso sostenida (>5% inicial) en personas con sobrepeso y obesidad una herramienta para mejorar el control glucémico en la diabetes tipo 2 pudiendo incluso lograr su remisión [120]. La definición de obesidad es compleja y no exenta de sesgos [166] [167]. La OMS define la obesidad con un IMC ($\text{peso}/\text{talla}^2$) $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ [168]. Otros autores proponen el término “*Adiposity-based chronic disease*” (ABCD) que podría traducirse como “enfermedad crónica basada en la adiposidad”

para tener en cuenta diversas facetas ligadas a la obesidad y no solo el IMC [169].

La cirugía bariátrica, concretamente la cirugía metabólica, tiene un rol beneficioso en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en aquellas personas que además presenten obesidad. La cirugía bariátrica engloba todos aquellos procedimientos quirúrgicos realizados de cara al manejo de la obesidad para lograr una pérdida de peso y un potencial beneficio sobre ciertas comorbilidades asociadas al mismo como es la diabetes tipo 2 [170][171].

2.7.5. Algoritmo de tratamiento de la DM2

Previamente, los algoritmos de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 recomendaban ir añadiendo secuencialmente fármacos para lograr los objetivos de control glucémico en la línea del concepto del *“treat to target”* que podría traducirse como *“tratar hasta objetivo”*, marcándose unos objetivos de control glucocéntricos con objetivos de control en base a las cifras de A1c [172][173][174].

Actualmente, la recomendación en cuanto al manejo de la diabetes tipo 2 es menos glucocéntrica y tiene en cuenta otros objetivos de control global aparte del control metabólico y glucémico en base a la A1C. De esta forma cobra especial interés el riesgo cardiovascular y la prevención de complicaciones asociadas destacando la importancia de la prevención de eventos cardiovasculares mayores (MACE: *Major Adverse Cardiovascular Event*) incluyendo infarto agudo de miocardio (IAM), ictus y mortalidad cardiovascular; la disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, la nefroprotección, además de contemplar el beneficio de algunas terapias en cuanto a la pérdida de peso [152][153][154].

Por todo ello, actualmente, el intensificar el tratamiento de la diabetes no es sinónimo siempre de **añadir fármacos** al tratamiento que ya tiene el paciente: por ejemplo, en el caso de iniciar un ar-GLP1 en un paciente que ya estaba en tratamiento con IDPP4, se recomienda suspender el fármaco IDPP4 para evitar solapamiento en cuanto al mecanismo de acción [152].

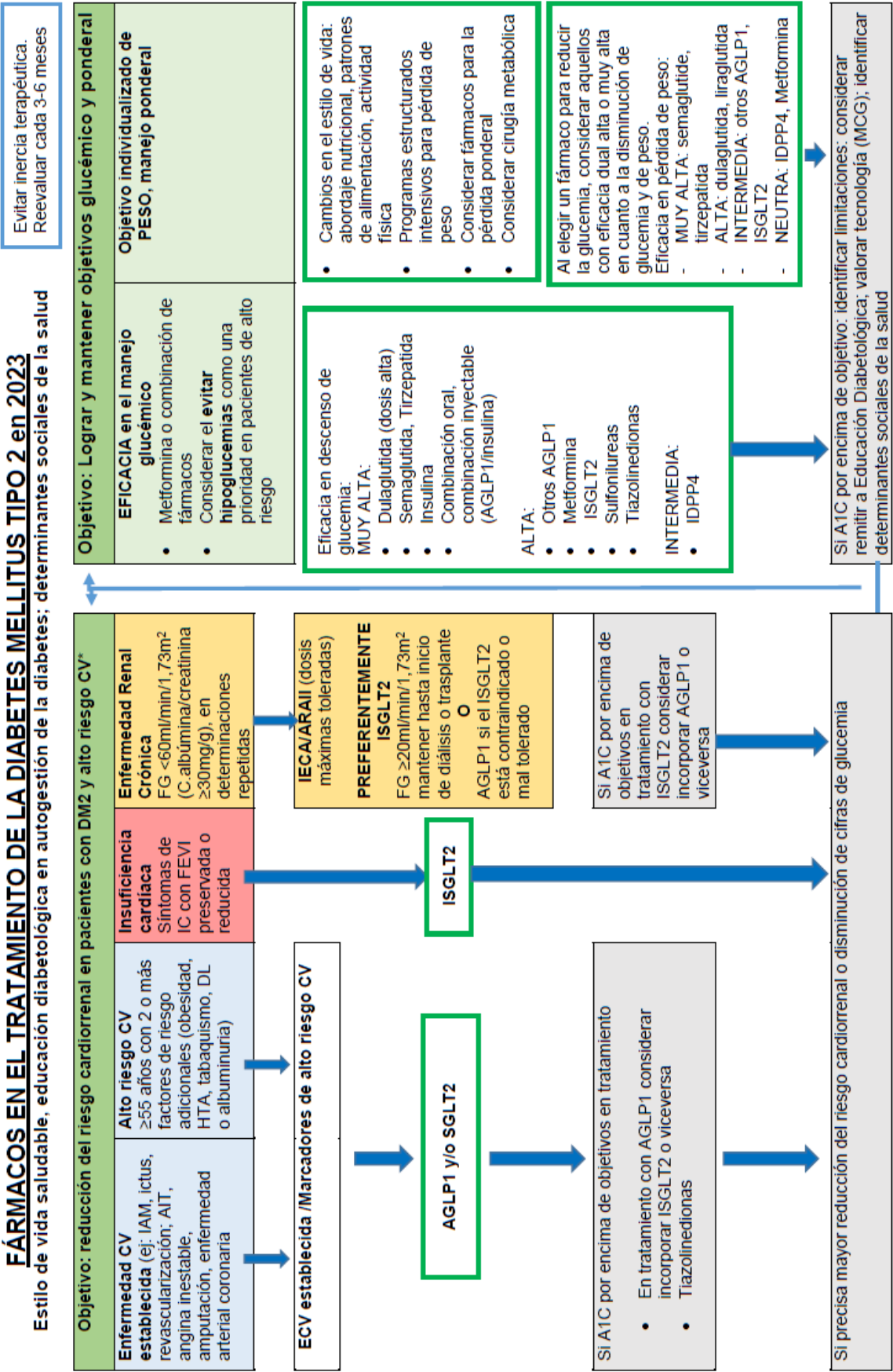


Figura 4. Abordaje farmacológico de la DM. Basado en el algoritmo de la ADA de 2023 [147]

2.8. COMPLICACIONES CRÓNICAS

2.8.1. Complicaciones macrovasculares. Enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis es un proceso patológico en el cual se produce un estrechamiento y endurecimiento de las arterias pudiendo resultar en una oclusión de las mismas como ocurre en los eventos cardiovasculares y enfermedad cardiovascular ocasionando gran **morbimortalidad** [175]. Las placas de ateroma por depósitos lipídicos progresan con la edad contribuyendo a su desarrollo distintos factores como es la disfunción endotelial, la dislipemia, la inflamación crónica, factores inmunológicos, el tabaquismo y la hiperglucemia presente en la diabetes mellitus, entre otros [176] [177].

La diabetes mellitus es un factor que contribuye y acelera el proceso aterosclerótico presente en el desarrollo de distintas complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes [6]. Entre los factores implicados en la aceleración de la aterosclerosis en personas con diabetes se encuentran [1]: la dislipemia aterogénica, la hiperglucemia crónica y la formación y acúmulo de productos de glicosilación avanzada (AGE) y un exceso de radicales libres (ROS) y estrés oxidativo a nivel de la función endotelial; la resistencia a la insulina; la inflamación crónica presente tanto en la diabetes mellitus como en la aterosclerosis observándose un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares, en presencia de elevación de biomarcadores de inflamación como son la proteína C reactiva la interleucina 6, base del estudio CANTOS [178].

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es una de las causas de mayor morbimortalidad en personas con diabetes [6]. Otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV) que coexisten frecuentemente con la DM2 son la HTA y la DL siendo la diabetes mellitus un factor de riesgo independiente. En pacientes con diabetes mellitus deben valorarse estos FRCV al menos anualmente adecuando su tratamiento a las guías de práctica clínica habitual [179] [180]. Como la incidencia y prevalencia de diabetes mellitus previsiblemente va a aumentar, se prevé igualmente que lo haga la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, basándonos en los datos de distintos estudios, el riesgo de presentar ECV entre las personas con diabetes ha disminuido desde

1990 [181]. A pesar de ello, las personas con DM tienen de 2 a 4 veces más riesgo de mortalidad por ECV y de hospitalización por eventos cardiovasculares mayores que aquellos sin diabetes [182].

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica engloba:

- **Cardiopatía isquémica:** la diabetes mellitus está asociada a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica coronaria [183-185], y debería ser considerada un equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular [185]. Por este motivo, la ADA considera la evaluación y tratamiento del riesgo y enfermedad cardiovascular como uno de los objetivos de tratamiento en el manejo global de la diabetes [6].
- **Enfermedad cerebrovascular:** el riesgo de ictus se incrementa en personas con diabetes como se observó en el estudio INTERSTROKE de casos controles en el cual había un aumento en el 35% en el riesgo de ictus en pacientes con diabetes [186]. En un metanálisis que revisó 102 estudios prospectivos se observó un aumento de riesgo de 2.3 veces mayor en el riesgo de ictus isquémico en pacientes con diabetes y 1.6 veces mayor de ictus hemorrágico comparado con aquellos sin diabetes [187]. La diabetes también se asocia con peores resultados y mayor discapacidad tras el ictus [188].
- **Arteriopatía periférica:** el estudio GETABI demostró que en pacientes ≥ 65 años los pacientes con diabetes tenían 2 veces mayor riesgo de enfermedad arterial periférica (definida como índice tobillo brazo (ITB) < 0.9) y 2.5 veces mayor riesgo de claudicación [189]. En aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica el riesgo de desarrollar úlceras isquémicas se incrementa más del 20% a 10 años siendo 3 veces mayor en pacientes con diabetes [190]. La diabetes se asocia igualmente con peores resultados tras revascularización [191]. El hecho de presentar enfermedad arterial periférica así como el presentar diabetes mellitus se asocia con mayor riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores [192]. En estudios poblacionales, en general, ha habido

reducciones en el número de amputaciones entre 1982 y 2011 (3-85%) entre distintas poblaciones [193-198].

Otra complicación crónica asociada a la diabetes es la **insuficiencia cardíaca**, con una prevalencia de hasta el 22% en pacientes con diabetes [199] [200]. No forma parte de las complicaciones crónicas más tradicionalmente asociadas con la diabetes mellitus pero, gracias al desarrollo de estudios epidemiológicos y, por otro lado, de estudios seguridad cardiovascular necesarios en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la diabetes se ha identificado la IC como un complicación frecuente en la diabetes tanto tipo 1 como tipo 2 siendo algo más prevalente en DM1 [201].

Este desarrollo de IC en pacientes con diabetes puede ser tanto con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada como disminuida, pudiendo ocurrir incluso en ausencia de hipertensión, enfermedad coronaria o valvulopatía, factores frecuentemente implicados en el desarrollo de IC, siendo la DM2 un factor de riesgo independiente para IC incidental y para un aumento asociado de morbi-mortalidad asociada a la IC [201]

El término “cardiomiopatía diabética” hace referencia al desarrollo en persons con diabetes de disfunción ventricular izquierda diastólica o sistólica en ausencia de otras causas (coronariopatía o hipertensión) [202].

2.8.2. Complicaciones crónicas microvasculares

Las complicaciones crónicas microvasculares asociadas a la diabetes engloban la nefropatía diabética, retinopatía y neuropatía diabéticas [203]. Las complicaciones asociadas al pie diabético se deben a alteraciones tanto macrovasculares (enfermedad vascular periférica) como microvasculares (neuropatía diabética):

- **Nefropatía diabética, enfermedad renal crónica:** la enfermedad renal crónica (ERC) se diagnostica por presencia persistente de albuminuria, disminución en el filtrado glomerular asociado o no a otras manifestaciones de daño renal. La ERC debida a nefropatía diabética ocurre en el 20-40% de pacientes con diabetes, pudiendo estar

presente en el momento del diagnóstico de la DM2 [157]. La nefropatía diabética puede progresar a enfermedad renal crónica avanzada o terminal pudiendo requerir soporte con diálisis. En pacientes con DM1 o DM2 la presencia de ERC aumenta el riesgo cardiovascular [204]. A nivel mundial, la enfermedad renal crónica avanzada (ERCa) o terminal se estima que en el 80% de los casos es debida a DM o HTA [205]. Entre las personas con DM2, la incidencia de ERCa disminuyó en torno al 6% por año entre el año 2000 y 2012 en un estudio nacional chino [206].

- **Retinopatía diabética:** es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus y la causa más frecuente de ceguera prevenible en adultos de entre 20 y 74 años en países desarrollados. La prevalencia de RD en pacientes con DM2 es del 25.16%, de RD proliferativa es del 2.97% y de edema macular diabético (EMD) de 5.57% [207]. Se asocia con el desarrollo de complicaciones macrovasculares de la diabetes siendo un predictor de enfermedad cardiovascular [208]. En estudios poblacionales desde 1990 en adelante se han reportado un descenso del 50-67% de la incidencia de retinopatía diabética en comparación con estudios anteriores [209].
- **Neuropatía diabética:** hace referencia a un grupo heterogéneo de alteraciones a nivel del sistema nervioso tratándose de un diagnóstico de exclusión en pacientes con diabetes. Realmente es la complicación microvascular más frecuente de la DM2 puesto que afecta casi al 50% de los pacientes a los 10 años de evolución de DM, pero es frecuentemente infradiagnosticada puesto que casi la mitad de los pacientes se mantienen asintomáticos [203] [210]. Hay distintas clasificaciones destacando [7]:
 - Neuropatía diabética periférica
 - Neuropatía diabética autonómica a distintos niveles

- **Pie diabético:** la presencia por un lado de neuropatía diabética, pequeños traumatismos y, por otro, de enfermedad arterial periférica propician que se produzcan alteraciones a nivel sensitivo, trófico y vascular en los pies en lo que se denomina pie diabético [211],

Con la pérdida nociceptiva por la neuropatía y la menor vascularización debida al daño endotelial arterial se altera la pisada pudiendo formarse pequeñas heridas o úlceras en los pies que pueden complicarse con infecciones y dificultad para su cicatrización pudiendo suponer la necesidad de amputaciones menores o mayores en miembros inferiores [7].

Entre las personas con diabetes se estima que entre el 19 y 34% tengan alguna úlcera por pie diabético a lo largo de su vida [212].

2.9. MORBI-MORTALIDAD

- **Mortalidad cardiovascular:** Entre la población general, la mortalidad por ECV ha disminuido en la mayoría de países desarrollados [213]. Sin embargo, a nivel global, la ECV continúa siendo la primera causa de muerte entre personas con y sin diabetes [214]. Las personas con DM tienen de 2 a 4 veces más riesgo de mortalidad por ECV y de hospitalización por eventos cardiovasculares mayores que aquellos sin diabetes [213][214].
- **Mortalidad por complicaciones agudas:**
 - Cetoacidosis diabética
 - EHH
 - Hipoglucemia

3. PRESCRIPCIÓN DE IDPP4 EN ESPAÑA Y COMUNIDAD DE MADRID

En España, los IDPP4 se encuentran comercializados desde 2007 para el tratamiento de la DM2 siendo las gliptinas comercializadas la sitagliptina [11-13], vildagliptina [26], saxagliptina [27], linagliptina [162], y alogliptina [163]. El informe más reciente sobre fármacos antidiabéticos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 2014 describe la tendencia en la prescripción de dichos fármacos [215].

Principio activo	Fecha de primera autorización (EMA)	Nombre comercial inicial (a fecha de autorización)	Efectos secundarios cutáneos en estudios preclínicos
Sitagliptina	21/03/2007	Januvia	Sí
Vildagliptina	26/09/2007	Galvus	Sí
Saxagliptina	01/10/2009	Onglyza	Sí
Linagliptina	24/08/2011	Trajenta	Sí
Alogliptina	19/09/2013	Vipidia	Sí

Tabla 3. Fármacos IDPP4 comercializados en la Unión Europea (UE) sin contar combinaciones de fármacos [11-13][26-27][162-163]

Conviene recordar los siguientes términos utilizados para estandarizar las unidades de medida del consumo de medicamentos tal y como detalla la OMS en el “*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*”:

- La DDD (Dosis Diaria Definida o *Defined Daily Dose*): es una unidad de medida técnica estandarizada que corresponde a la dosis de mantenimiento de un determinado fármaco para su principal indicación en adultos. Las DDD de los principios activos las establece la OMS [216].
- La DHD (Dosis Habitante Día): hace referencia a la dosis por 1000 habitantes/día de un medicamento teniendo en cuenta la DDD y el número de habitantes de la población de una determinada área geográfica [217].

A nivel nacional, según el informe más reciente sobre fármacos antidiabéticos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 2014, la **metformina** continúa siendo el antidiabético oral (ADO) más prescrito con un 40% del consumo total de ADO en 2014: 21 Dosis Habitante Día (DHD). Le siguen las combinaciones a dosis fijas de metformina con un IDPP4: **sitagliptina-metformina** y **vildagliptina-metformina** (5,1 y 4,2 DHD respectivamente). El grupo de IDPP4 ha ido igualmente incrementando su consumo desde su comercialización en 2007 (3,5 DHD en 2014). Dentro del grupo de IDPP4 los medicamentos más consumidos del grupo fueron sitagliptina (1,8 DHD en el 2014) y linagliptina (1,2 DHD en el 2014) [215].

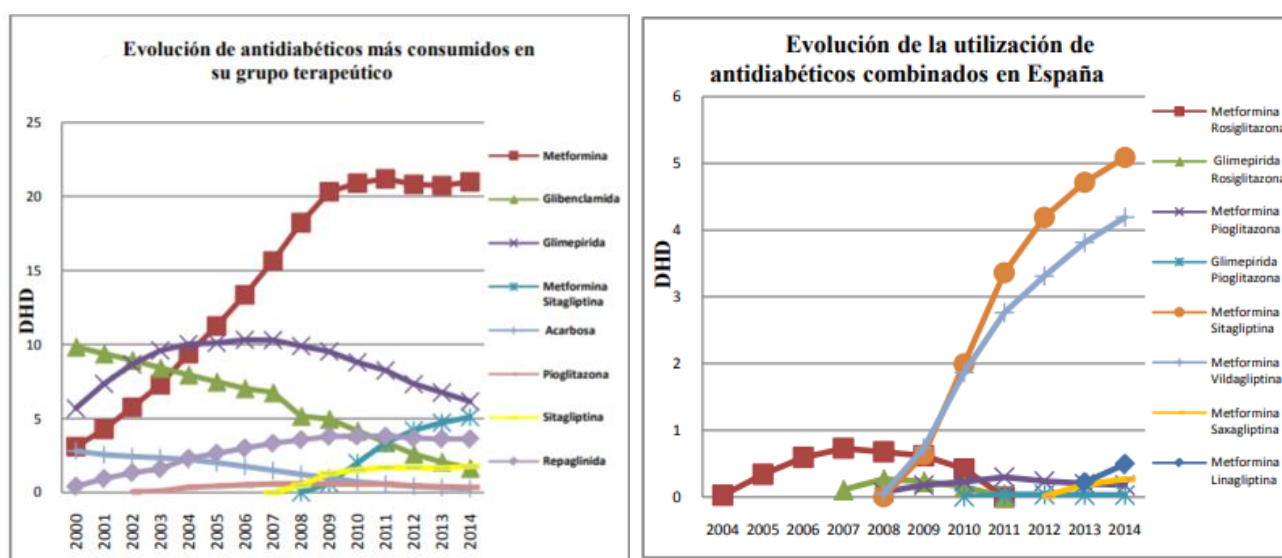


Figura 5. Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Adaptado de: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) 2015 [215].

A continuación, se exponen las tablas con las DHD en 2014 de inhibidores de IDPP4 solos (3,54 DHD) y en combinación con metformina (10,25 DHD) con los datos aportados por el informe de la AEMPS de 2015 a este respecto [215]. La DHD total de antidiabéticos (insulínicos y no insulínicos) en 2014 fue de 69,9 DHD. Teniendo en cuenta estos datos, en 2014 hubo un total de 13,79 DHD de fármacos que incluían IDPP4, ya fuera solo o en combinación con metformina, correspondiendo a un 19,7% del total de DHD (13,79 DHD/ 69,9 DHD) de antidiabéticos en el año 2014.

Inhibidores de IDPP4 (solos)	DHD en 2014
Sitagliptina	1,77
Vildagliptina	0,31
Saxagliptina	0,31
Linagliptina	1,15
Total	3,54

Tabla 4. DHD en 2014 de inhibidores de IDPP4 solos en España, adaptado de: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) 2015 [215].

Inhibidores de IDPP4 en combinación con metformina	DHD en 2014
Metformina + Sitagliptina	5,09
Metformina + vildagliptina	4,19
Metformina + Saxagliptina	0,27
Metformina + Linagliptina	0,49
Total	10,25

Tabla 5. DHD en 2014 de inhibidores de IDPP4 combinados con metformina en España, adaptado de: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) 2015 [215].

En base a la información aportada por la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid en mayo 2021 sobre la DDD de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), *información disponible bajo petición justificada* [218], tal y como se expone más adelante en “Material y Métodos” y cuyos datos resumidos y tabulados exponemos con mayor detalle en el apartado de “Resultados”, la DDD total en 2018 de antidiabéticos en la CAM fue de 144.836.266 DDD. El total de fármacos que incluían IDPP4, ya fuera solo o en combinación con metformina era de 11.714.627 DDD + 24.640.466 DDD = 36.355.093 DDD, correspondiendo a un 25,1 % del total.

4. DIABETES MELLITUS EN EL ANCIANO

Las características singulares de la diabetes mellitus en población anciana y la importancia que dicho grupo etario tiene en nuestro trabajo hace necesario que se aborden en un apartado propio.

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con los resultados del estudio Di@betes sobre prevalencia de DM en España más de un tercio de la población mayor de 75 años tiene diabetes (conocida o no): 30.7% de los varones y 33.4% de las mujeres, teniendo DM conocida un 21.95% de la población (hombres: 20,7% y mujeres: 23,2% [50][219]. Otro dato aportado por este estudio es que el 63% de los pacientes con diabetes en España tienen más de 65 años siendo el 90% DM2 [50]. Centrándonos en la Comunidad de Madrid y en base al estudio PREDIMERC 2015 [51] se estima que la prevalencia de DM conocida en la población del grupo de mayor edad del estudio (de 70 a 74 años) alcanza el 17,7% (hombres: 18,4% y mujeres: 17,1%)[51].

A nivel mundial, más de un cuarto de la población mayor de 65 años tienen diabetes [17]. Se estima que, en las próximas 3 décadas, a nivel mundial el número de personas mayores de 70 años con DM se cuadruplicará, siendo este aumento sobre todo a expensas de DM2 [45].

El tipo más frecuente de DM en el anciano, al igual que en adultos, es la DM2. Sin embargo, gracias a las mejoras en la atención, tratamiento y tecnologías aplicadas a la diabetes en las últimas décadas, cada vez es mayor el número de personas con DM1 diagnosticada en la infancia o en la edad adulta que llegan a edades avanzadas de la vida [17].

4.2 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la DM2 en el anciano tiene bases comunes con la desarrollada anteriormente en el apartado de la DM2. A esta situación común, se suman las características propias de la población anciana en las cuales el tiempo de evolución de la propia DM2 puede ser de muchos años e incluso décadas pudiendo ocurrir que en algunas personas de edad avanzada y, generalmente,

con larga evolución de la diabetes, predomine el déficit en la secreción de insulina (**insulinopenia**) mientras que en otros predomine la resistencia a la insulina por presencia de adiposidad visceral [17] [24] [219].

Igualmente, es importante la situación de inmunosenescencia en este grupo de población propiciando una situación de inflamación crónica persistente. Por otro lado, la inactividad física y la sarcopenia son situaciones frecuentes [24][220].

4.3 VALORACIÓN INTEGRAL

Como se introdujo anteriormente, el tratamiento de la DM2 en pacientes de edad avanzada tiene unas consideraciones especiales y así lo reflejan distintas guías de práctica clínica y documentos de consenso internacionales [17][21][22], y nacionales [19][20][23][24]. Ciertamente, la población anciana abarca una parte de la población **heterogénea** entre sí y con distinta capacidad funcional, hecho que hace importante individualizar el tratamiento en cada caso [17]. No existe un consenso para definir a una determinada persona como “anciana” pero se debe tener en cuenta la edad, situando el punto de corte a partir de los 65 años en algunos documentos [17][22] y de los 75 años [24] en otros. Otro concepto importante en este apartado es el de fragilidad.

La **fragilidad** es un síndrome clínico frecuentemente asociado al envejecimiento y caracterizado por presentar al menos 3 de los siguientes criterios del “fenotipo de fragilidad” de Fried [221]:

- Pérdida de peso espontáneo (inexplicada >4.5kg o >5% del peso en el último año)
- Cansancio autorreferido
- Debilidad muscular
- Enlentecimiento motriz: velocidad de la marcha para recorrer 4.5 metros mayor a 6-7 segundos
- Hipoactividad

Tal y como mencionan *Gómez-Huelgas R. y colaboradores* en su revisión del tema [24], la fragilidad es el principal factor predictivo de dependencia, discapacidad y mortalidad en ancianos [222] incluyendo a aquellos que tienen diabetes [223]. Por otro lado, la diabetes es un factor de riesgo de fragilidad [224].

Basándonos en el artículo de *Formiga F y colaboradores* [225], en cuanto a las peculiaridades clínicas de los pacientes ancianos con diabetes podemos destacar los siguientes puntos con aumentada frecuencia de:

- Pluripatología asociada
- Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas
- Síndromes geriátricos
- Dependencia física y trastornos cognitivos
- Alto riesgo de hipoglucemia por diversos motivos tales como la insulinopenia y necesidad de tratamiento insulínico así como la progresión de enfermedad renal crónica.

En relación con este último punto, es muy importante considerar la función renal puesto que la enfermedad renal crónica se trata de una comorbilidad frecuente en el anciano con diabetes que va a condicionar las opciones de tratamiento. En España, en pacientes con DM2 la prevalencia de ERC en estadios 4 y 5 (FG <30ml/min/1,73m²) en edades de 70-79 años y ≥80 años es del 30 y el 50% respectivamente [226]

En el capítulo específico de las guías de la ADA para el manejo de la diabetes en personas ancianas [17], detallan que las personas ancianas con DM tiene mayor frecuencia de muerte prematura, discapacidad funcional, pérdida acelerada de músculo (sarcopenia), comorbilidades (ej: HTA, c.isquémica, ictus) que aquellos sin diabetes. Igualmente, tiene mayor riesgo de padecer determinados síndromes geriátricos como polifarmacia, deterioro cognitivo, depresión, incontinencia urinaria, síndrome de caídas, dolor crónico y fragilidad [227].

La **valoración geriátrica integral (VGI)** tal y como definen *Casanova-Muñoz V. y colaboradores* se trataría de un proceso diagnóstico multidimensional con el objetivo tanto de identificar como de cuantificar los distintos problemas a nivel físico, funcional, psíquico y social que puedan presentar las personas ancianas con la intención de desarrollar un plan integral e individualizado de cuidados [228] [229].

Dentro de la VGI hay que valorar la situación funcional siendo el deterioro funcional aquel en que la persona tiene una capacidad disminuida para realizar actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y actividades instrumentales de la

vida diaria (AIVD). Una de las escalas más utilizadas para su estudio es el índice de Barthel [230].

En cuanto al cribado de deterioro cognitivo es importante para identificar y seguir ciertas patologías frecuentes en población anciana como es la demencia, el delirium y ciertos trastornos neuropsiquiátricos como la depresión. En este sentido es frecuente el uso del mini-mental test de Folstein [231] y el test del reloj [232].

A nivel social es importante conocer qué apoyo del entorno tiene el paciente para sus cuidados y para tramitar los recursos oportunos tanto a nivel personal como económico [228].

Resulta, por tanto, fundamental en población anciana tener en cuenta no solo la situación clínica sino la situación global a nivel funcional, mental y social para planificar un adecuado seguimiento y tratamiento de las distintas patologías de cada persona.

4.4 TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN EL PACIENTE ANCIANO

La población anciana hace referencia a un grupo amplio y muy heterogéneo por lo que es importante realizar una correcta valoración integral teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la diabetes, complicaciones asociadas y comorbilidades, así como la situación funcional a nivel físico, cognitivo y social de cara a individualizar los objetivos de tratamiento y las indicaciones de los distintos fármacos. Es muy importante priorizar **evitar hipoglucemias** y situaciones de hiperglucemia sostenida que generen síntomas asociados.

4.5 OBJETIVO DE TRATAMIENTO GLUCÉMICO

Los objetivos de control glucémico en este grupo de pacientes ancianos deberían individualizarse, pudiendo hablar de tres grupos distintos tal y como describen a nivel nacional *Gómez-Huelgas R. y colaboradores* [24] y a nivel internacional *W. D. Strain y colaboradores* [22] en su revisión acorde con las guías del “*Standards of Diabetes Care*” de la ADA [17]:

1. Ancianos “sanos” o “biológicamente jóvenes”: con buen estado funcional y cognitivo, baja comorbilidad y buena expectativa de vida en cuyo caso los

objetivos pueden ser próximos a los de los adultos jóvenes. A1c menor a 7-7.5% [17].

2. Ancianos con moderada fragilidad: con discapacidad funcional, demencia o expectativa de vida limitada cuyo objetivo es el de evitar tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia sintomática. A1c menor a 8% [17].
3. Ancianos en situación de cuidados del final de la vida: el objetivo es preservar la calidad de vida evitando nuevamente tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia sintomática, simplificando el tratamiento y la realización de controles de glucemia. Evitar ajustes en base a las cifras de A1c [17].

Respecto a la situación cognitiva es importante recalcar que las personas ancianas con diabetes tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo, presentando mayores incidencias de demencia, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular [233][234][235]. De igual forma, un pobre control glucémico se asocia con un deterioro en la función cognitiva. Todo ello es importante tenerlo en cuenta porque puede dificultar la realización de una adecuada monitorización de la glucemia y llevar a errores en el cálculo de las dosis de insulina, conteo de raciones de hidratos, omisión de ingestas y de administración de insulina (o administrarla por error de forma duplicada) así como en el reconocimiento y tratamiento de las hipoglucemias. Respecto a este último punto, las personas ancianas con diabetes presentan un elevado **riesgo de hipoglucemia** por múltiples razones, incluyendo la situación de insulinopenia, precisando tratamiento insulínico, así como la situación progresiva de enfermedad renal relativamente frecuente [133].

Por todo lo anteriormente expuesto, tanto los objetivos glucémicos como el tratamiento farmacológico debe ajustarse para minimizar el riesgo de hipoglucemia utilizándose fármacos considerados de bajo riesgo de hipoglucemia, esta recomendación es acorde a los resultados de distintos estudios randomizados como el ACCORD [132] y el VADT [131].

Es importante señalar que en caso de tratamiento insulínico ya instaurado en el paciente anciano y que acabe resultando excesivamente complejo, es importante optar por una simplificación de este utilizando distintos protocolos de desintensificación de fármacos. Estos protocolos resultan seguros para los pacientes, reduciéndose el riesgo de hipoglucemia

y de estrés relacionado con la enfermedad sin empeorar el control glucémico [236][237].

En 2022 Sanz-Cánovas J. y colaboradores publican una revisión acerca del manejo de la DM2 en pacientes ancianos con fragilidad y/o sarcopenia [229]. En ella se revisan los distintos conceptos mencionados y se realiza de forma esquemática una recomendación en cuanto a los fármacos para la DM2 en este grupo de población con fragilidad y/o sarcopenia tal y como se expone en la siguiente tabla.

Antidiabéticos recomendados en paciente frágil	Antidiabéticos no recomendados en paciente frágil
Biguanidas	Sulfonilureas
IDPP4	Glinidas
Insulina (individualizar)	Tiazolidinedionas
	Agonistas de GLP1
	I-SGLT2

Tabla 6. Fármacos antidiabéticos recomendados en DM2 con fragilidad y/o sarcopenia. Adaptado de [229]

Nuevamente se mencionan los IDPP4 como fármacos especialmente recomendados en el paciente frágil y anciano con DM2.

A nivel nacional, la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) [19], Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) [23] y el artículo especial de Gómez-Huelgas R. y colaboradores sobre el tratamiento de la DM2 en el paciente anciano de la Revista Española de Geriatria y Gerontología [24] proponen los siguientes algoritmos:

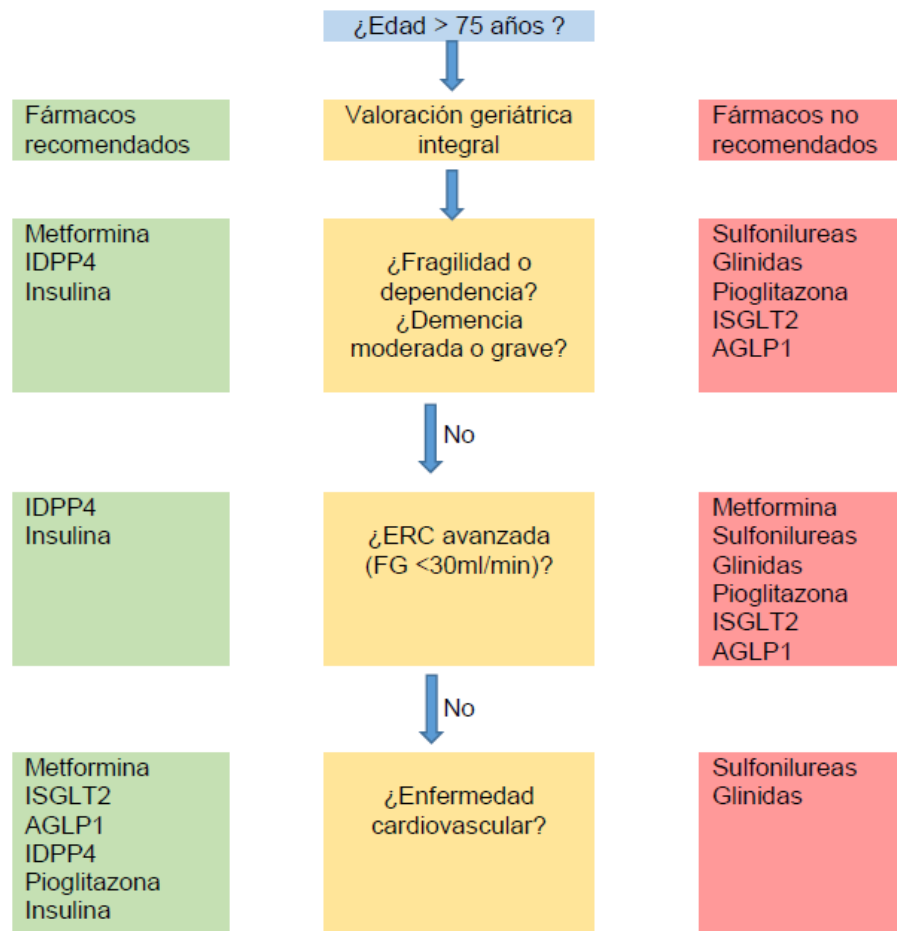


Figura 6: Algoritmo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Adaptado de: Gómez-Huelgas R [24]

De forma sintetizada, a la hora de elegir fármacos para la diabetes en ancianos deberíamos:

- Priorizar aquellos con bajo riesgo de hipoglucemias
- Tener en cuenta la función renal de cara a contraindicaciones o ajustes de las dosis de fármacos
- Vigilar posibles efectos adversos gastrointestinales, pérdida de apetito marcada, pérdida excesiva de peso o riesgo de infecciones, por ejemplo, urinarias
- Facilitar posología (oral vs insulina) y valorar posibilidad de desintensificar tratamiento
- En ancianos de alto riesgo cardiovascular que no presenten contraindicaciones, deben priorizarse fármacos antidiabéticos con beneficio cardiovascular demostrado como los AGLP1 e ISGLT2

5. LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LA DIABETES

A nivel cutáneo, existen determinadas manifestaciones que se asocian con la presencia de diabetes mellitus [240] [241]. A modo didáctico, podemos distinguir:

- Lesiones relacionadas con la presencia de insulinoresistencia y síndrome metabólico, prediabetes o DM: puede haber acantosis nigricans y acrocordones. Por otro lado, la psoriasis es más frecuente en personas con alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2.
- Lesiones relacionadas con enfermedades autoinmunes: en el caso de la diabetes tipo 1, es más frecuente la presencia de vitíligo.
- Lesiones asociadas a la diabetes mellitus, generalmente evolucionada:
 - *Bullosis diabeticorum*: formación de ampollas en personas con diabetes de larga evolución, generalmente en piernas y pies. No suelen ser pruriginosas y suelen desaparecer a las 2-5 semanas
 - Dermopatía diabética: pequeñas placas asintomáticas de color marrónáceo, redondeadas y atróficas, localizadas en piernas en región pretibial.
 - Granuloma anular: pápulas firmes, con una zona central en anillo más hiperpigmentada
 - Necrobiosis lipóidica: placas eritematosas con borde sobreelevado con centro atrófico amarillento, generalmente en región pretibial.
 - Rubeosis faciei: eritema en región facial y cuello generalmente en relación a la pérdida del tono vasoconstrictor pudiendo estar en relación con la presencia de microangiopatía
 - Síndromes esclerodermiformes: a nivel de piel de los dedos y de las articulaciones pudiendo limitar el movimiento articular.
- Lesiones de la piel relacionadas con el tratamiento y dispositivos de la diabetes [242]:
 - Reacciones cutáneas alérgicas y/o de contacto al adhesivo de los dispositivos de monitorización de glucosa intersticial (sensores) y/o a los componentes del sistema infusor de la bomba de insulina
 - Lipodistrofias secundarias al tratamiento crónico con insulina.

6. PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El **penfigoide ampolloso** (PA) es considerada la enfermedad autoinmune ampollosa más frecuente en Europa [243-248].

Las vesículas y las ampollas son lesiones elementales de la piel que pueden observarse en distintas enfermedades debido a procesos de distintas causas como son las causas infecciosas, inflamatorias, hereditarias y autoinmunes [249].

3.1 CLASIFICACIÓN DE LAS DERMATOSIS AMPOLLOSAS AUTOINMUNES

Las dermatosis ampollosas autoinmunes más frecuentes son las siguientes [250]:

DERMATOSIS AMPOLLOSAS AUTOINMUNES
SUBEPIDÉRMICAS, PENFIGOIDE:
• Penfigoide ampolloso • Penfigoide mucomembranoso • Penfigoide gestationis • Penfigoide anti-laminina 332 (penfigoide cicatricil anti-epiligrina) • Penfigoide anti-p200 (penfigoide anti-laminina gamma-1) • Otras variantes de penfigoide
ENFERMEDAD POR IgA LINEAL:
• Dermatitis ampollosa por IgA Lineal • Enfermedad ampollosa crónica de la infancia
INTRAEPIDÉRMICAS, PENFIGO:
• Pénfigo vulgar: • Pénfigo vegetans • Pénfigo hepatoide • Pénfigo foliáceo: • Pénfigo eritematoso • <i>Fogo selvagem</i> • Pénfigo paraneoplásico

• Pénfigo IgA: • Dermatitis subcorneal pustulosa • Dermatitis intraepidérmica neutrofílica IgA
DERMATOSIS INTERCELULAR IgG/IgA
LUPUS ERITEMATOSO AMPOLLOSO
DERMATITIS HERPETIFORME
EPIDERMOLISIS BULLOSA ADQUIRIDA

Tabla 7. Dermatitis ampollosas autoinmunes. Adaptado de *Leiferman, MD.* [250].

Histológicamente, en la piel se observa [251]:

- La epidermis: estrato basal; estrato espinoso; estrato granular y estrato córneo. También contiene anejos como los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas
- La dermis: estrato reticular y estrato papilar. También contiene vasos sanguíneos, nervios sensitivos, músculos pilo-erectores, papilas dérmicas.
- El estrato más profundo lo forma la hipodermis (tejido adiposo)
- Entre la epidermis y la dermis se sitúa la membrana basal

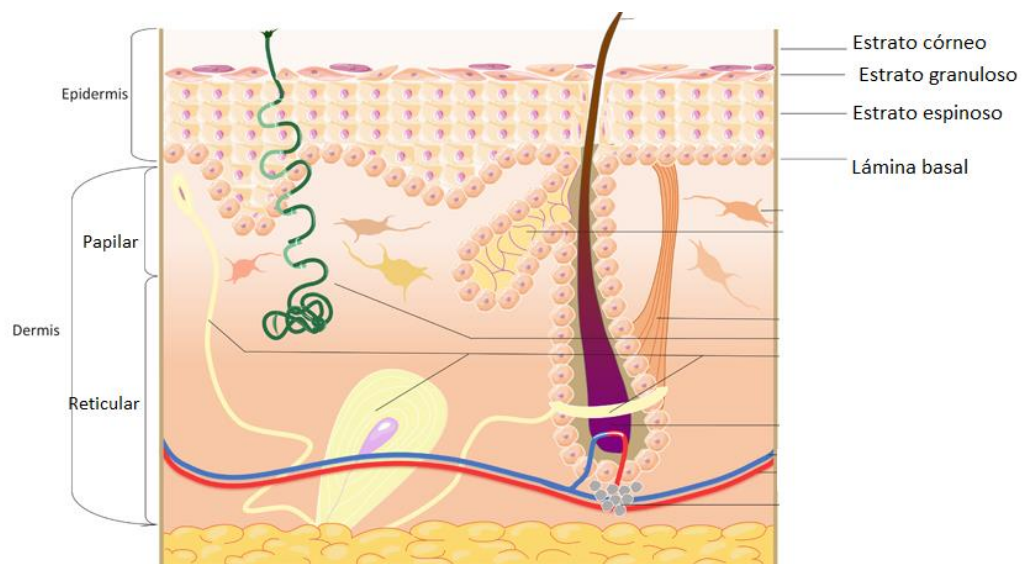


Figura 7: Representación esquemática de la piel. Adaptado de: Belokhvostova D [251]

Dentro de las enfermedades ampollosas autoinmunes, destacan [252] [253]:

1. **Dermatosis ampollosas autoinmunes intraepidérmicas: pénfigos.**

- En el pénfigo, se producen ampollas intraepidérmicas por la pérdida de la adhesión intercelular entre los queratinocitos de la epidermis (acantolisis) y de las membranas mucosas.
- Dichas lesiones son mediadas directamente por autoanticuerpos
- Las desmogleinas (moléculas de adhesión celular de los desmosomas) son los antígenos frente a los que actúan los anticuerpos
- Clínicamente, se caracterizan por ser **ampollas flácidas** siendo más frecuente la presencia de erosiones que la de ampollas intactas.
- En el pénfigo vulgar, la mucosa oral suele estar afectada, con o sin afectación de la piel. En el pénfigo foliáceo, solo se afecta la piel
- El signo de Nikolsky es positivo: inducción mecánica de dichas erosiones por la fricción a nivel de piel aparentemente sana.
- En la inmunofluorescencia directa se observa presencia de IgG unida a la superficie de las células

2. **Dermatosis ampollosas autoinmunes subepidérmicas: penfigoides.**

- Las ampollas que se forman son a nivel de la membrana basal de la epidermis al perder los queratinocitos basales su adhesión a la membrana basal a nivel del hemidesmosoma (estructuras encargadas de la adhesión a la membrana basal)
- En el penfigoide, los autoanticuerpos fijan el complemento y se genera inflamación.
- Los hemidesmosomas actúan como antígenos frente a los autoanticuerpos, destacando el antígeno BP180 y BP230.
- Clínicamente son **ampollas tensas** y menos frágiles
- El signo de Nikolsky es negativo
- En la inmunofluorescencia directa (IFD) de la piel perilesional se observan depósitos lineales en la membrana basal del componente del complemento C3, y en muchos casos, IgG. De hecho, si la IFD para C3 es negativa, el diagnóstico de PA es dudoso

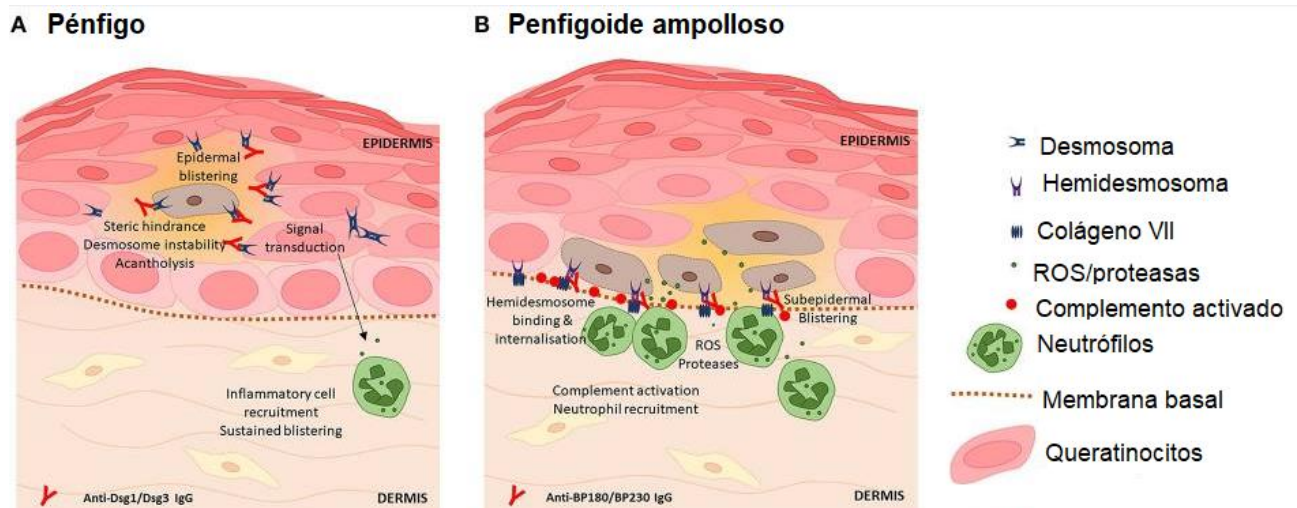


Figura 8. Mecanismos de formación de ampollas en el pénfigo (A) y en el pénfigoide ampolloso (B). Adaptado de Stevens NE [253]

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de pénfigoide ampolloso en varios estudios europeos en población general es de 2.4 a 21.7 casos por millón de habitantes/año [243]. La edad de presentación media oscila entre los 66 y 83 años [243][244]. La incidencia aumenta con la edad estimándose en **190 a 312 casos por millón/año** en mayores de 80 años sugiriéndose que no debiera considerarse como "enfermedad rara" en este grupo etario [243-248], apuntando varios estudios retrospectivos que su incidencia pudiera estar aumentando en los últimos años [254-256]. Respecto a la distribución por sexo, se observa una predominancia de mujeres respecto a hombres con un ratio entre 1.04 y 5.1 de casos en mujeres como señalan *Kridin y Ludwig* en su revisión de 2018 [243], sin embargo, otros estudios consideran que la incidencia es mayor en mujeres hasta los 75 años, pasando a partir de esa edad a ser superior en hombres [244][255].

3.3 PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La patogenia que conduce al desarrollo de PA tiene como base una reacción **autoinmune** a nivel de la membrana basal encargada de la adhesión entre la dermis y la epidermis. La unión de los anticuerpos frente a los antígenos de la membrana basal estimula una destrucción inflamatoria a nivel local que conlleva la separación de la epidermis y la dermis formándose ampollas a nivel subepidérmico [253].

Los **hemidesmosomas** son las estructuras que unen la dermis a la epidermis y están compuestos por distintas moléculas incluyendo BP180, BP230, plectina, integrinas $\alpha 6$ y $\beta 6$ la proteína CD151. El complejo del hemidesmosoma interacciona con queratinas 5/14 en el citoplasma y con laminina 332, colágeno IV y colágeno VII en la matriz extracelular tal y como se observa en la figura 9.

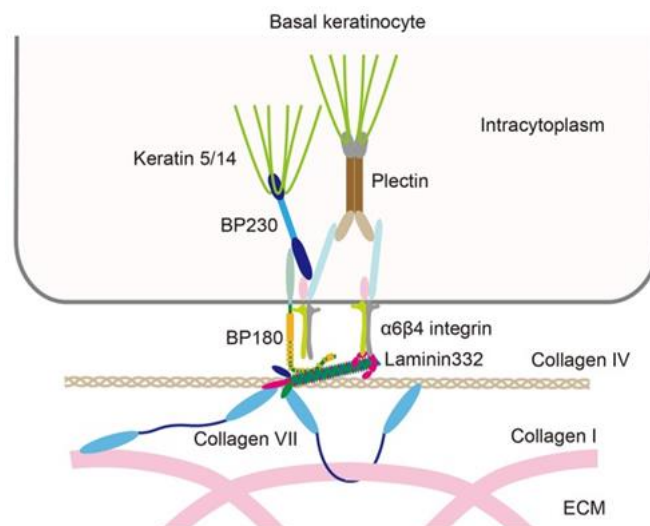


Figura 9. Representación esquemática de la unión dermo-epidérmica, hemidesmosoma. Adaptado de Tasanen [43].

Los antígenos frente a los que se desarrolla autoinmunidad en el PA son principalmente dos proteínas que forman parte del hemidesmosoma, concretamente el antígeno BP180 y el BP230 [250]:

- **Antígeno BP180 (BPAG2 o COL17):** es una proteína transmembrana de 180 kDa también conocida como BPAG2 (*bullous pemphigoid antigen 2*) y como colágeno tipo XVII (COL17). Dicha proteína va desde el hemidesmosoma de los queratinocitos basales hasta la lámina densa de la

membrana basal [257]. El antígeno BP180 tiene un extremo N terminal localizado en la célula y un extremo C terminal externo, presentando una región C-terminal extracelular de 15 dominios de colágeno junto con 16 segmentos no colagenosos (NC). Los epítomos a los que se unen frecuentemente los autoanticuerpos en el PA se localizan en el dominio extracelular NC16A [258].

- **Antígeno BP230 (BPAG1/BPAG1e):** es una proteína intracelular del hemidesmosoma de los queratinocitos basales de la familia de las plaquinas. En conjunto con otra plaquina, la plectina, BP230 une los filamentos de los queratinocitos intermedios a los hemidesmosomas. Se localiza a nivel más interno en la placa densa del hemidesmosoma [249][250]. Guarda relación con productos genéticos **BPAG1a (o BPAG1n) y BPAG1e** que se encuentran en las neuronas y músculo estriado respectivamente donde se encargan de estabilizar el citoesqueleto [251][252]. La asociación entre PA y demencia o ECV u otras enfermedades neurológicas podría asociarse con dichos antígenos aunque el mecanismo exacto se desconoce [31][253][254].

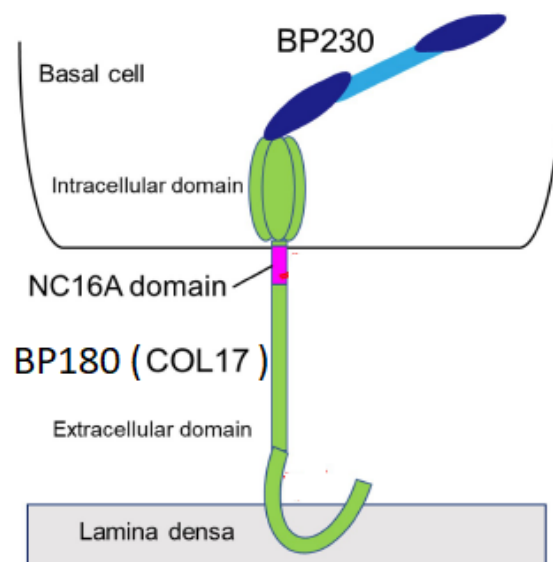


Figura 10. Representación esquemática de BP180 y BP230.
Adaptado de Ujiie [257]

Activación de la respuesta inmune

Para que las células B produzcan anticuerpos es necesaria su interacción con las células Th CD4+, considerándose que existe un desbalance entre los linfocitos T helper autorreactivos y los linfocitos T reguladores. En el caso del PA, los antígenos de la membrana basal BP180 y BP230 son reconocidos por la célula presentadora de antígenos, procesados y presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) II en su superficie. Cuando dichos epítopos son reconocidos por las células T, se desencadena la liberación de citoquinas y la consecuente producción de anticuerpos por las células B (IgG4, IgG1 e IgE) [259]. Probablemente, haya una predisposición genética a nivel del HLA, destacando la asociación del HLA-DQB1*03:01 con distintas variantes de PA [260] [261].

Aparte de la formación de autoanticuerpos, están implicados otros factores como la interleucina-17 (IL-17) importante en la iniciación y mantenimiento de muchas reacciones autoinmunes y en la producción de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos, metaloproteinasas (MMP-9, MMP-13) y en reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos [261].

Los autoanticuerpos IgG1 activan la cascada de complemento: fijan complemento *in vitro* y, mediante IFD, se indentifica C3 a lo largo de la membrana basal de la piel perilesional en prácticamente todos los casos de PA [262][263]. Dicha activación del complemento induce la degranulación de mastocitos, que también puede producirse por el estímulo de IgE. De esta forma, se produce el reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos y la liberación de enzimas proteolíticas, conduciendo a la formación de **ampollas subepidérmicas**. La formación de ampollas probablemente también sea inducida por los propios autoanticuerpos IgG4 de forma independiente a la activación del complemento [262][263].

3.4 FACTORES PREDISPONENTES

En la etiopatogenia del penfigoide ampoloso están descritos distintos factores predisponentes que, en conjunto con determinados factores desencadenantes

conducen al desarrollo de PA en algunas personas. Entre los factores predisponentes encontramos:

- **Susceptibilidad genética:** Dentro de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del brazo corto del cromosoma 6, determinados alelos del HLA clase II se asocian con el desarrollo de PA, específicamente, el **HLA-DQB1*03:01** [260].
- **Comorbilidades:**
 - **Enfermedades neurológicas:** En estudios de casos controles se observa una presencia mayor de enfermedades neurológicas en los casos que en los controles: en un estudio español de caso controles se identificó que el 60.7% de los casos tenían alguna enfermedad neurológica frente al 18.8% de los controles (OR 6.70, IC 95% 3.27-13.71) [264]. En otros dos estudios de casos controles de 2010 se observó que existía una prevalencia de enfermedades neurológicas del 42.7-46% en pacientes con PA frente al 19.1-11% de los controles [265] [266]. De acuerdo con el estudio de *Chen y colaboradores*, la asociación de PA y enfermedades neurológicas era especialmente fuerte con la presencia de ictus (OR 3.30, IC 95% 3.03-3.60), demencia (OR 4.81, IC 95% 4.26-5.42), enfermedad de Parkinson (OR 3.49, IC 95% 3.03-3.60), epilepsia (OR 3.97, IC 95% 3.28-4.81) y esquizofrenia (OR 2.56, IC 95% 1.52-4.30) [267]. La asociación con esclerosis múltiple parece menos clara. El mecanismo patogénico por el cual ocurre no está del todo claro, existiendo distintas hipótesis como la existencia de isoformas de BPAG1 y BP230, expresándose una de ellas (la BPAG1-a) en tejido neural. También se ha observado que BPAG2 se expresa en el cerebro humano y que puede detectarse antiBP180 en pacientes con enfermedades neurológicas en ausencia de signos clínicos de PA tal y como destaca *Moro F. y colaboradores* en su revisión [268].
 - **Enfermedades autoinmunes:** El PA se ha descrito asociado con varias enfermedades autoinmunes como son la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, liquen plano, nefropatía membranosa, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, tiroiditis, polimiositis y esclerosis múltiple aunque no hay estudios amplios ni recientes al

respecto [265]. La asociación del PA a la **psoriasis** sí se ha observado en estudios de casos controles como el de *Tsai y colaboradores* en la que se observó que la prevalencia de PA fue mayor en pacientes con psoriasis que en los controles [269]. Ho y colaboradores observaron que los pacientes con psoriasis tienen 3.05 veces mayor riesgo de PA [270]. A pesar de su asociación, el PA y la psoriasis no parecen compartir HLA de riesgo ni susceptibilidad genética, en general, la psoriasis precede al PA por lo que se considera que los cambios en la membrana basal en la psoriasis pueden ser responsables de desencadenar la respuesta autoinmune [271] [272], así como la acción de las células Th17 en pacientes con psoriasis y PA [271].

- **Neoplasias:** la asociación de PA y neoplasias es controvertida [273] [274]. *Lucariello y colaboradores* en un metaanálisis reciente encontraron un 11% de neoplasias entre los pacientes con PA, se encontró igualmente una asociación estadísticamente significativa entre la edad avanzada y el riesgo de presentar neoplasias [275]. *Ong y colaboradores* en un estudio retrospectivo no encontraron asociación salvo para determinados tipos concretos de neoplasias: renal, laríngea y leucemia linfocítica [276]. Una de las hipótesis es que algunos autoanticuerpos frente a los antígenos tumorales pueden tener reactividad cruzada con antígenos de la membrana basal conduciendo a la formación de ampollas.
- **Enfermedades cardiovasculares:** en pacientes con PA es hasta 3 veces más frecuente el desarrollo de tromboembolismo pulmonar [277]. En otro estudio la incidencia de ictus fue 2 veces mayor en pacientes con PA que en los controles [278]. Igualmente, el riesgo de trombosis venosa profunda es 4 veces mayor en pacientes con PA comparado con población general [279]. Una de las posibles explicaciones sería la alteración de la respuesta inmune, estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad sobre todo en la fase aguda.
- **Envejecimiento:** con la edad avanzada se producen una serie de cambios dependientes de la edad que afectan a la respuesta inmune innata y adaptativa. La **inmunosenescencia** es un proceso

de disregulación del sistema inmune que se manifiesta por una respuesta inmune reducida, un aumento de la producción de autoanticuerpos y de inflamación crónica, leve y persistente tal y como describen *Watah y colaboradores* [220] y *Moro y colaboradores* [268] en sus revisiones. En ancianos se produce un aumento en la producción de IgG1 e IgG4 y citoquinas debido a la inflamación crónica que puede actuar como estímulo para el desarrollo de autoinmunidad. Las infecciones se vuelven persistentes pudiendo actuar los péptidos de los agentes infecciosos como reacción cruzada frente a autoantígenos. Las células T reguladoras CD4+ y CD25+ tienden a disminuir disminuyendo su actividad frente al control de la autoinmunidad.

A pesar del aumento de autoanticuerpos en población anciana, la incidencia de enfermedades autoinmunes no aumenta como sería esperado salvo para determinadas enfermedades como el pénfigo, el penfigoide ampolloso, la polimialgia reumática o la arteritis de la temporal [280].

3.5 FACTORES DESENCADENANTES

Existen algunos factores que pueden desencadenar o empeorar la evolución del PA, destacando los siguientes:

- **Fármacos:** en una revisión sistemática reciente de *Verdheyden MJ. Y colaboradores* [281] se identificaban 89 fármacos distintos de 9 clases farmacológicas distintas relacionadas con el desarrollo de PA asociado a fármacos:

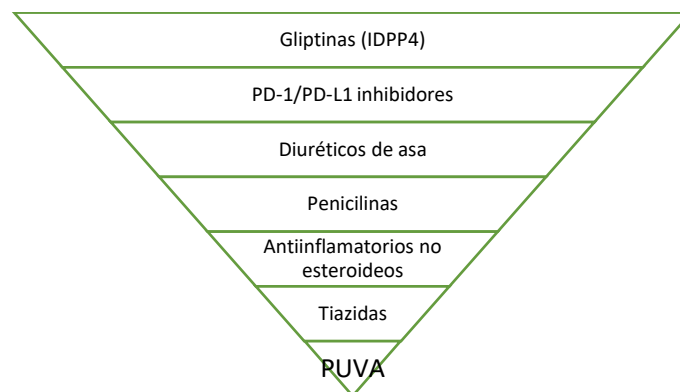


Figura 11. Penfigoide ampolloso asociado a fármacos. Adaptado de Verdheyden MJ. [281]

- **Antiinflamatorios:** AINES (antiinflamatorios no esteroideos), sulfasalazina
- **Diuréticos:** diuréticos del asa, tiazidas, antialdosterónicos.
- **Fármacos cardiovasculares:** antihipertensivos (IECAS, ARAII, calcioantagonistas); antiarrítmicos (beta-bloqueantes, amiodarona);
- **Antibióticos:** como la amoxicilina, ampicilina, ciprofloxacino, levofloxacino, metronidazol o rifampicina entre otros.
- Antirreumáticos: **d-penicilamina**
- **Biológicos:** inhibidores de TNF- α (etanercept) y anticuerpos monoclonales (adalimumab, efalizumab, infliximab); antagonista IL-12/23 (ustekinumab); anticuerpos monoclonales inhibidores del checkpoint inmune PD-1 (anti-PD1: nivolumab, pembrolizumab) y su ligando PD-L1 (anti-PD-L1: durvalumab); inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus)
- **Vacunas:** como el toxoide tetánico, la vacuna de la hepatitis B o la vacuna hexavalente combinada, entre otras
- **Neurolépticos:** ciertamente, existe incertidumbre acerca de que los fármacos neurolépticos sean factores etiológicos en el desarrollo de PA o que realmente sea debido a la propia enfermedad neurológica subyacente.
- **IDPP4 o gliptinas:** la patogénesis y mecanismos implicados en la relación entre el desarrollo de PA y el uso de IDPP4 no están claramente establecidos. Por un lado, se hipotetiza que la inhibición de DPP4 en las células T tiene efectos sobre el propio sistema inmune [45]. Por otro lado, algunos efectos de IDPP4 en la actividad biológica o en el metabolismo de BP180 pueden estar implicados en la pérdida de la inmunotolerancia a BP180. En este sentido, una de las funciones de DPP4 es la de convertir el plasminógeno en plasmina la cual escinde BP180 en fragmentos de 120 y 97 kDa, al quedar inhibida dicha función, puede conducir a la producción de autoanticuerpos, alterando la función estructural de BP180 y consecuentemente produciendo una

pérdida del anclaje de la epidermis a la dermis formándose ampollas subepidérmicas [160](#)[[192](#)]. Se ha observado también que la inhibición de la enzima DPP4 en modelo murino induce la infiltración de eosinófilos en la piel siendo este un dato histológico típico en el PA [194](#)].

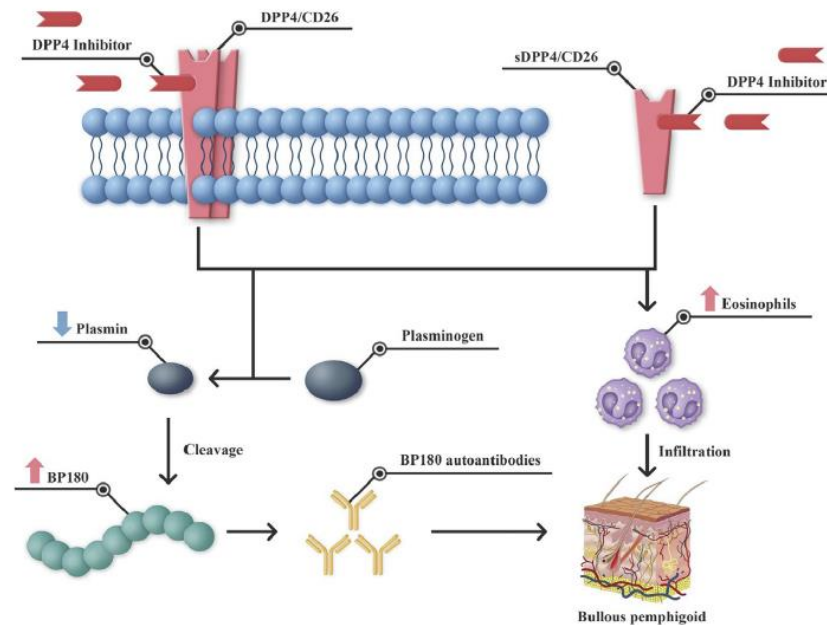


Figura 12. IDDP4 y potencial inmunomodulador. Adaptado de Shao S [160](#)]

- **Otros factores desencadenantes** [268](#)]

- **Infecciones:**

- **Víricas:** mediante estimulación de los linfocitos B y T y consecuente producción de autoanticuerpos; reactividad cruzada con los epítomos del virus o mediante infección directa de los queratinocitos induciendo la expresión de epítomos ocultos. Destacan: familia de virus del herpes humano; VIH; Hepatitis B y C.
- **Otros agentes:** *toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori*.

- **Factores físicos:** traumatismo, intervenciones quirúrgicas, quemaduras térmicas o eléctricas, exposición UV, radioterapia o terapia fotodinámica.

- **Trasplante:** con pocos casos reportados, destacando PA posterior a trasplante renal y hepático

3.6 DIAGNÓSTICO

Cuando la sospecha clínica es sugestiva de PA, se realizan una serie de estudios complementarios de confirmación incluyendo biopsia para estudio anatomopatológico e inmunofluorescencia directa (IFD) así como análisis de laboratorio para identificar anticuerpos antimembrana basal mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) y ELISA [256][282-285].

3.6.1 Cuadro clínico

Las manifestaciones cutáneas que produce el PA pueden ser variadas. Se podrían definir las siguientes fases:

- **Fase prodrómica:** de semanas e incluso meses precediendo a la aparición de ampollas cutáneas. En esta fase puede haber prurito, aparición de lesiones eccematosas, excoriaciones, pápulas o lesiones urticariformes (**erupción prepenfigoide**) [248]. Hay pacientes con PA que nunca desarrollan ampollas por lo que, en pacientes ancianos, en caso de prurito crónico sin causa aparente debe considerarse el PA como diagnóstico diferencial [282].
- **Fase de desarrollo de ampollas:** cuando aparecen ampollas, las lesiones clásicas son ampollas tensas de contenido claro de 1 a 3cm con una base eritematosa, urticarial o sobre base no inflamatoria. Las ampollas suelen ser múltiples y generalizadas aunque un 30% de los casos son localizadas [283], apareciendo preferentemente en la parte interna de los brazos, abdomen y grandes pliegues. El signo de Nikolsky es negativo.
- **Fase de resolución:** las ampollas suelen persistir varios días antes de romperse dejando una erosión que suele evolucionar hacia la curación espontánea.

La afectación mucosa en el PA clásico no es frecuente, reportándose dicha afectación en un 10-30% de los casos pudiendo haber afectación oral – localización más frecuente-, esofágica y/o genital [265].

Hay dos escalas clínicas para medir la actividad del PA la *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI) y la *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* (ABSDIS) [256]

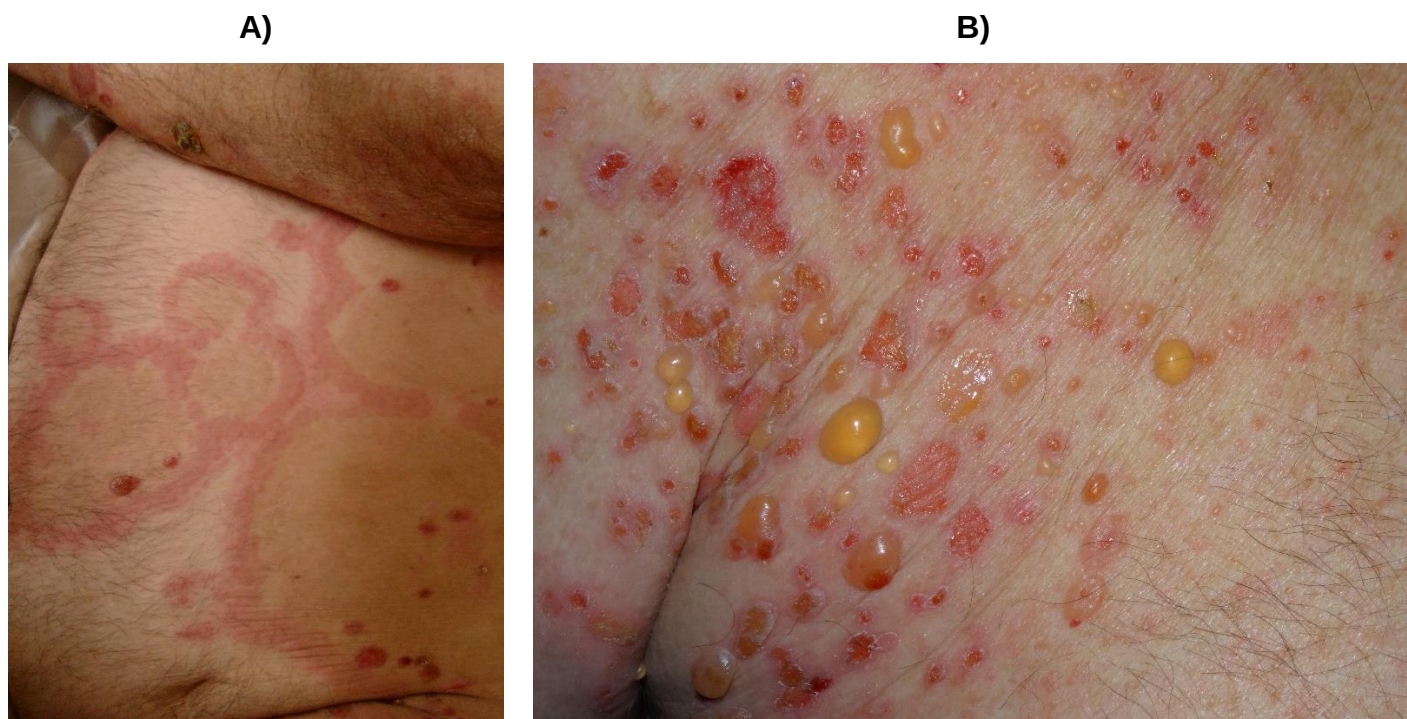


Figura 13. Lesiones de PA. Imagen A: lesiones urticariformes, fase prodrómica (erupción prepenfigoide). Imagen B: ampollas subepidérmicas a tensión sobre base eritematosa, excoriaciones asociadas.

3.6.2 Pruebas complementarias iniciales

Las pruebas de rutina que se suelen solicitar en el estudio de una sospecha de PA son las siguientes [282] [285]:

- Analítica con hemograma, bioquímica básica, perfil hepático y renal
- Serologías de VHC, VHB, VIH, VVZ
- Actividad de enzima tiopuril metil transferasa (TPMT) en el caso de administrar azatioprina en el tratamiento
- Actividad de enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en el caso de administrar sulfona.
- Radiografía de tórax
- Test de Manotux

- **Biopsia:** se recomienda obtener dos biopsias de 4mm de distintas lesiones una de una lesión ampollosa intacta y otra de piel sana perilesional para su estudio histológico estándar y mediante inmunofluorescencia directa (IFD) [256][282]:
 - **Estudio anatomopatológico convencional, hematoxilina-eosina (HE):** la muestra de una lesión ampollosa intacta, preferiblemente, se envía en formaldehído, para su estudio histológico estándar mediante hematoxilina-eosina. Típicamente se observa [282]:
 - Ampolla subepidérmica
 - Infiltrado inflamatorio perivascular superficial mixto con abundantes eosinófilos, linfocitos y neutrófilos
 - Espongiosis eosinofílica en las lesiones iniciales o fases preampollosas
- **Detección de autoanticuerpos:**
 - **En piel:**
 - a) **Inmunofluorescencia directa:**

La muestra se obtendrá de piel sana perilesional o de piel inflamada sin ampollas, enviándose en fresco, suero fisiológico o en medio de Michel, para el estudio de IFD.

Se utilizan dos tipos de anticuerpos: un anticuerpo primario (sin marcar) que se unirá al autoanticuerpo y otro anticuerpo secundario (marcado con fluorocromo) para detectar al anticuerpo primario. Característicamente se observan [282] depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal, habiendo depósitos de otras Ig (IgM o IgA) pero de menor intensidad. Típicamente son más intensos los depósitos de C3. En algunos casos se observan solo depósitos de C3. Estos hallazgos en la IFD son altamente sensibles e indicativos de diagnóstico de PA siendo la IFD un test con mayor sensibilidad para el diagnóstico de PA que la IFI o los estudios mediante ELISA [282].

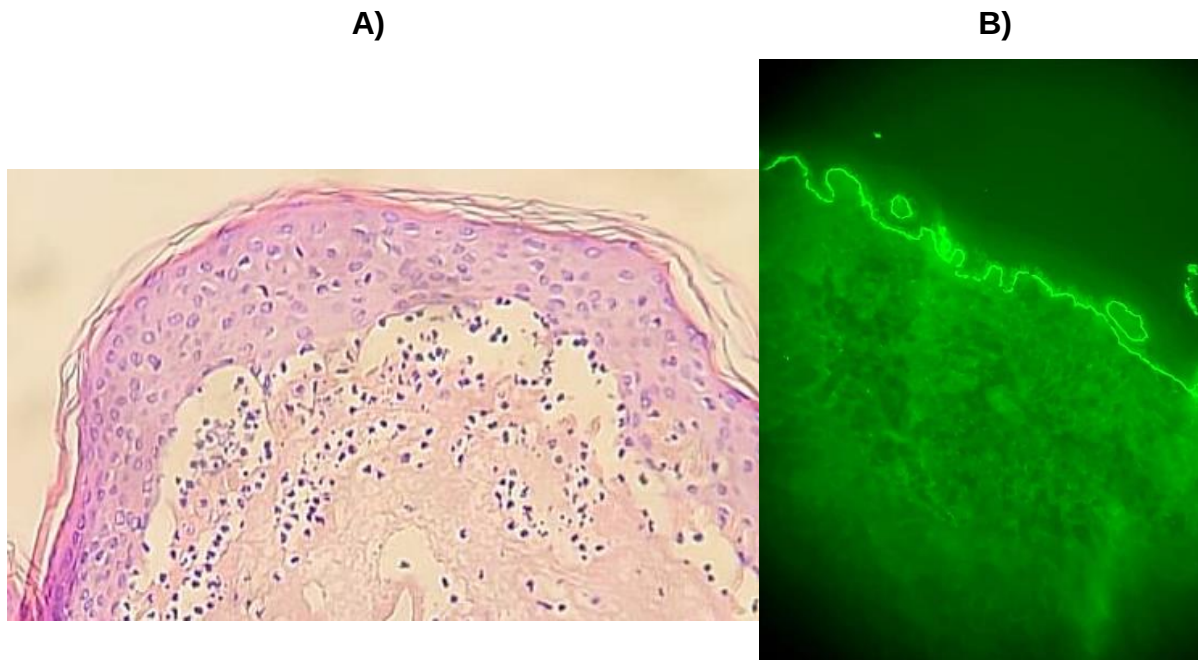


Figura 14. Imagen A: técnica de hematoxilina-eosina en PA. Imagen B: inmunofluorescencia directa C3 en PA

b) Inmunofluorescencia directa de piel separada:

Se estudian los depósitos de autoanticuerpos tras incubación con cloruro sódico al 0.09% (técnica de *salt split*) observándose generalmente dichos depósitos en el lado epidérmico (techo) de la ampolla. Permite identificar patrones de depósito característicos como el patrón “N-serrado” en el caso del PA [256] [282] [283].

➤ **En suero:**

a) Inmunofluorescencia indirecta

Mediante la técnica de “*salt split*” utilizando piel humana sana o esófago de mono como sustrato. Se incuba suero procedente del paciente con un tejido sano, a continuación se incuba con anti-Ig humana marcada con fluorocromo para estudiar la fijación de anticuerpos presentes en el suero sobre dicho sustrato sano. La IFI detecta anticuerpos contra BP180, BP230 junto a anticuerpos contra colágeno XVII [256][282][283][285].

b) ELISA, inmunoprecipitación e inmunobloting para determinación de anticuerpos frente a BP180 y BP230 [282] [283]:

- **Inmunoblot e inmunoprecipitación:** con su utilización el 60-100% del suero procedente de pacientes con PA presentan IgG frente a BP180 y/o BP230, pudiendo ser también positivos anticuerpos tipo IgA e IgE [283]
- **ELISA:** actualmente es el método más empleado [282] [283]. Utilizando antígenos BP180 mediante técnica ELISA disponible a nivel comercial (el más utilizado detecta anticuerpos contra el segmento NC16A), se detectan antiBP180 en el 72-93% de los casos de PA correlacionándose los niveles al diagnóstico con la actividad de la enfermedad [256][283]. Existe correlación de los títulos de anticuerpos contra NC16A con la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica [285].

Los antiBP230 se detectan mediante ELISA en el 57-63% de los casos de PA, no se relaciona con la actividad de la enfermedad, pero sí parece estar asociado con formas localizadas de PA [260][283]. La localización intracelular de BP230 limita el acceso de los anticuerpos antiBP230 al antígeno. BP180 se encuentra más accesible a los autoanticuerpos, al contrario que BP230, por lo que es crítico para la inducción de la enfermedad mediada por autoanticuerpos. Sin embargo, hay un grupo de pacientes con penfigoide que tienen anticuerpos anti BP230 aumentados con cifras de anticuerpos antiBP180 normales. Esto suele ser más frecuente en pacientes con penfigoide no ampolloso, una variante en la que hay ausencia de ampollas [260].

En **práctica clínica**, el uso combinado de BP230 mediante ELISA aumenta la sensibilidad solo un 5-10% por lo que se recomendaría en caso de antiB180 negativo

mediante ELISA [283]. Igualmente, en casos específicos de PA como los que resultan antiBP180 negativo o BP230 negativo mediante ELISA, se pueden emplear proteínas recombinantes de regiones específicas de los antígenos (por ejemplo, dominio NC16A del BP180 y dominio C-terminal de BP180 o BP230) mediante ELISA [283], cuando se estudian estas regiones más específicas, los anticuerpos séricos frente al dominio NC16A de BP180 se detectan mediante ELISA en al menos el 40% de los pacientes con penfigoide con afectación mucosa [283].

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, en la mayoría de casos, el diagnóstico se establece considerando [284][285]:

- Sospecha clínica y/o anatomopatológica
- Inmunofluorescencia directa positiva: depósito lineal de IgG/C3 a lo largo de la membrana basal epidérmica
- Determinación de anticuerpos antiBP180 (ELISA)

Dentro de las características clínicas típicas del PA encontramos la edad mayor de 70 años y la ausencia de cicatrices atróficas, de alteración mucosa y de lesiones de predominio en cabeza y cuello, sin embargo, no debemos olvidar que, aparte del PA clásico, existen otros con **características atípicas** [286][287][288].



Figura 15. Protocolo diagnóstico de enfermedades ampollasas subepidérmicas autoinmunes. Adaptado de Campos-Domínguez M. [285]

3.7 PENFIGOIDE AMPOLLOSO ASOCIADO A IDPP4

De forma sintetizada y basándonos en la revisión al respecto de Tasanen, Varpuluoma y Nishie [43] y en distintas publicaciones de los estudios japoneses de Izumi [289] y Nishie [290], y en población caucásica del grupo israelí de Kridrin [36][291], el griego de Patsatsi [292], del italiano de Salemmé [293] y del húngaro de Kinyó [294], parecen coincidir en que el PA asociado a gliptinas presenta con mayor frecuencia:

- Distribución de las lesiones en la parte alta del tronco y en extremidades
- Una menor eosinofilia periférica y a nivel tisular
- Menor positividad de antiBP180 y títulos más bajos de antiBP180

Otras características del PA asociado a IDPP4 han sido descritas por algunos grupos no encontrándose en otros estudios, por ejemplo: la mayor frecuencia de un fenotipo no inflamatorio, con una menor extensión, ampollas más pequeñas y menor presencia de eritema o lesiones urticariformes, frente al **fenotipo clásico** (ampollas tensas, eritema perilesional, distribución diseminada de las lesiones) se ha observado en varios estudios japoneses[289][290] no identificándose claramente en otros estudios [36][291][292][293]. Dicha asociación de fenotipo no inflamatorio en población japonesa se ha sugerido que se encuentre relacionada con el haplotipo HLA-DQB1*03:01 [43]. Por otra parte, en el estudio del grupo húngaro de Kinyó y colaboradores [294] en el que revisaron 127 pacientes con PA, de los cuales 32 tenían diabetes y dentro de este grupo 14 estaban en tratamiento con IDPP4, sí se observó que la presencia de un **fenotipo no inflamatorio o atípico** fue mayor en el grupo con IDPP4 que en el grupo sin IDPP4 (71,4% vs 32,6% $p=0.014$): fenotipo inflamatorio clásico de PA estaba presente en 31/46 (67,4%) de los casos sin IDPP4 y que presentaban un patrón no inflamatorio 15/46 casos (32,6%) mientras que en el grupo con IDPP4 10/14 (71,4%) el fenotipo era no inflamatorio.

Por otro lado, en el estudio de Kidrin [36] se observó una mayor afectación en mucosas en el PA asociado a gliptinas 8/36 (22.2%) frente al PA no asociado a IDPP4: 3/46 (6.5%) $p=0.04$ no observándose dicha situación en el estudio de Salemmé [293]. En el estudio de Kinyó [294], en cuanto a la IFD en el grupo

con IDPP4 la positividad para C3 fue menor ($p=0.031$) sin encontrarse diferencias significativas en la positividad para IgG e IgA. Finalmente, en algunos casos se ha observado la presencia de lesiones a nivel cuero cabelludo como algo específico del PA asociado a gliptinas aunque estos hallazgos no han sido descritos en otros estudios [295].

3.8 TRATAMIENTO PA

Basándonos en la guía de manejo práctico del PA de *Fuertes de Vega I. y colaboradores* [282] y de *Suárez-Fernández R y colaboradores* [296], así como en la recientemente publicada en 2022 guía de la EADV de Borradori y colaboradores [284], se revisarán los fármacos que se utilizan en el tratamiento del PA y se desarrollarán los más ampliamente utilizados.

Los objetivos del tratamiento son [284]:

- Tratar la erupción cutánea, reducir el picor y prevenir o reducir el riesgo de recurrencia
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes
- Limitar los efectos secundarios relacionados con el inicio de fármacos para tratar el PA, especialmente en población anciana

Por su mecanismo de acción se clasificarían en [282]:

- **Fármacos antiinflamatorios:**

- A. **Corticoides tópicos como el propionato de clobetasol al 0.05%:**

- en caso de presentación localizada de la enfermedad pueden ser suficientes para su control, siendo **de elección** en casos leves o moderados. Son utilizados además como tratamiento complementario adyuvante.

- B. **Sulfona:** dosis inicial de 50mg/d y de mantenimiento de 100mg/día.

- Puede desarrollarse anemia y hemólisis por lo que hay que monitorizar frecuentemente el tratamiento.

- C. **Sulfamidas**

- D. **Doxiciclina** (200-300mg/d), eritromicina (1-3gramos/día), nicotinamida (500mg-2,5g/día): como tratamiento adyuvante en formas leves o moderadas, por sus propiedades antiinflamatorias.

No precisa monitorización específica, pudiendo presentar alteraciones gastrointestinales y esofágicas como efectos secundarios.

- **Fármacos que inmunomodulan:**

A. **Corticoides sistémicos:** en caso de que el tratamiento con corticoides tópicos no sea suficiente, se considera el tratamiento con corticoides sistémicos como tratamiento de primera línea.

La dosis más recomendada de inicio está entre 0.5-0.75mg/kg/día de prednisona o prednisolona, pudiendo reducirse progresivamente según evolución en las siguientes semanas. Se deben asociar inhibidores de la bomba de protones y suplementos de calcio y vitamina D para prevenir úlcera péptica y osteoporosis, así como monitorizar los niveles de glucemia puesto que pueden conducir a desarrollar hiperglucemia y diabetes corticoidea.

En casos de PA grave o refractario al tratamiento con corticoides sistémicos o como fármacos “ahorradores de corticoides”:

B. **Metotrexato:** entre 2.5 y 10mg semanales (dosis única semanal). Se utiliza como ahorrador de corticoides en enfermedad moderada-grave, en monoterapia o en combinación con CE tópicos. Requiere monitorización del tratamiento.

C. **Azatioprina:** previo a su uso se debe medir la actividad de TPMT (tiopurina metil transferasa)

D. **Micofenolato**

E. **Ciclofosfamida**

En casos de evolución compleja y escasa respuesta al tratamiento convencional:

F. **Biológicos:** rituximab [\[297\]](#); omalizumab; dupilumab

G. **Inmunoglobulinas intravenosas**

H. **Plasmaféresis**

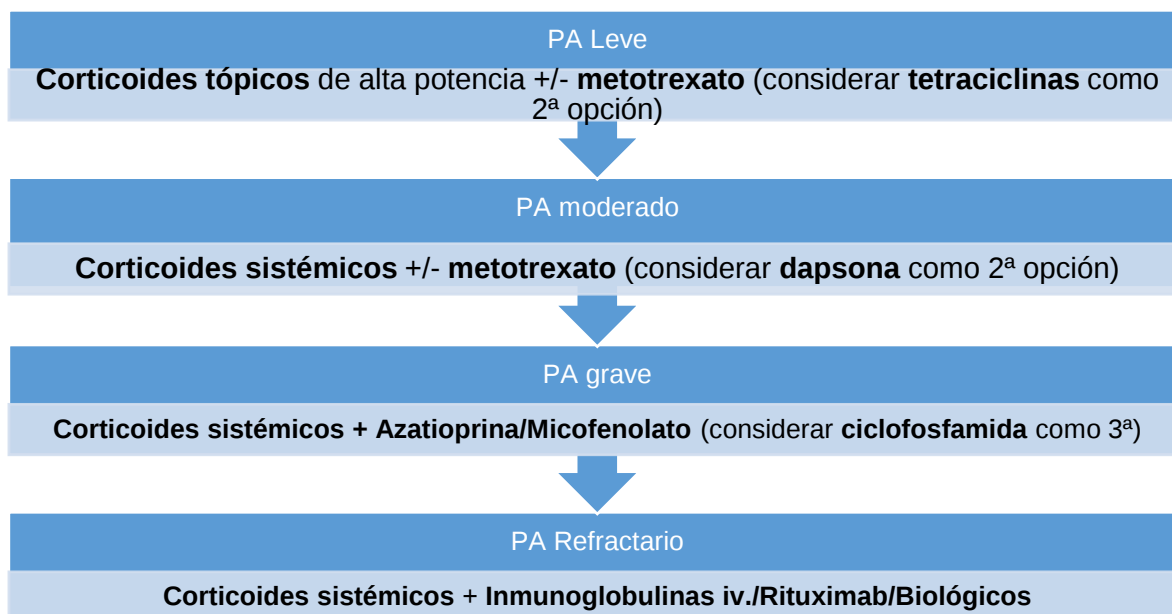


Figura 16. Algoritmo terapéutico del PA. Adaptado de Fuertes de Vega I. [282]

3.9 PRONÓSTICO

El PA es una **enfermedad crónica** de curso **recidivante** que puede cursar en brotes. Se considera una enfermedad autolimitada aunque la remisión completa puede tardar meses o años en alcanzarse [256] [282]. En relación con el PA inducido por fármacos se recomienda suspender el fármaco implicado, a la vez que el tratamiento convencional, pudiéndose observar en algunos casos la remisión de la enfermedad en los primeros seis meses tras suspender el fármaco, sin embargo, en algunos casos la enfermedad desarrolla un curso crónico y persistente como en el PA clásico [287]

Puede presentar complicaciones asociadas a la enfermedad como infecciones secundarias a la hospitalización incluyendo sepsis o efectos adversos de la medicación como descompensaciones hiperglucémicas y diabetes esteroideas asociadas al tratamiento sistémico con corticoides a dosis altas [256] [282][280]. Igualmente, debemos considerar que la presencia de prurito deteriora la calidad de vida de los pacientes [256][282]

Presenta una mortalidad de 3.6 veces mayor (IC 95% 2.6-5.0) que la población de referencia ajustada por edad [298]. El exceso de mortalidad en el PA no ha

variado significativamente en los últimos 30 años con un coeficiente de regresión 0.02 (IC 95% 0.04-0.08; $p=0.545$) [298].

De acuerdo con un reciente metanálisis publicado en 2022, los factores de riesgo asociados al aumento de mortalidad en el PA incluyen [299]:

- Edad avanzada
- Enfermedades neurológicas
- AntiB180 elevados (HR = 1.85, 95%CI: 1.25–2.75, $P = 0.002$)
- Demencia (HR = 2.26, 95%CI: 1.43–3.59, $P<0.001$)
- Ictus (HR = 2.09, 95% CI: 1.23–3.55, $P = 0.007$)
- Enfermedades cardiovasculares (HR = 1.96, 95% CI: 1.41–2.73, $P<0.001$)
- Diabetes mellitus (HR = 2.39, 95% CI: 1.55–3.69, $P<0.001$).

En otro metanálisis de 2018 [300], se observó en pacientes con PA una mortalidad combinada al año del 23.5% (95% CI 20.2–26.8%), siendo dicha mortalidad mayor en Europa (26.7%) que en Asia (20.5%) o EE.UU (15.1%) pudiendo ser debido al aumento de comorbilidades y edad avanzada en pacientes europeos respecto a los otros grupos.

7. ENVEJECIMIENTO POBLACIÓN ESPAÑOLA

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la población está cada vez más envejecida habiendo una proporción de mayores de 70 años del 14.52% en 2021 frente al 11.67% en 2001 y de mayores de 80 años en 2021 del 6.09% frente al 3.74% en 2001 [301].

Según el estudio sobre Proyecciones de Población 2020-2070 elaborado por el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2050 se espera que la población española alcance aproximadamente los 49,9 millones de habitantes alcanzando el porcentaje de población de 65 años y más un máximo del 31.4% [302].

8. EN RESUMEN

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, podemos afirmar que existen varios factores que confluyen y que debemos tener en consideración.

Por un lado, el envejecimiento poblacional [301] [302], la amplia prevalencia de DM2 [9][45][50] sobre todo en población de mayor edad [51], que la incidencia de penfigoide ampolloso parece estar en aumento en países de nuestro entorno [1-4] y que el empleo de fármacos IDPP4 está ampliamente extendido para el tratamiento de la DM2 sobre todo en pacientes de edad avanzada [18][19][24].

Por otro lado, el hecho que, epidemiológicamente, el PA se produzca con mayor frecuencia en el mismo grupo etario [1-4] en el que el uso de IDPP4 está ampliamente recomendado y extendido por su seguridad [18][19][24], es decir, en población de edad avanzada.

Todo ello hace necesario revisar la situación entre los pacientes diagnosticados de penfigoide ampolloso en los últimos años surgiendo la necesidad de estudiar la relación del uso de IDPP4 con el desarrollo de penfigoide ampolloso en nuestro entorno y de esta manera, conocer su distribución en nuestra muestra de cara a poder plantear nuevas líneas de investigación.

HIPÓTESIS

Este estudio toma un carácter exploratorio. En base a los antecedentes mostrados a lo largo del apartado introductorio de esta tesis, podemos suponer una posible relación entre la aparición del penfigoide ampolloso en pacientes con diabetes mellitus y el tratamiento con IDPP4:

- c) **De existir esta posible relación**, nos plantearíamos que, en los pacientes con PA que tengan DM, el porcentaje en tratamiento con IDPP4 será previsiblemente mayor que el porcentaje en la población general de personas con DM en tratamiento con IDPP4.
- d) **De no existir dicha posible relación** entre el penfigoide ampolloso, la diabetes mellitus y el tratamiento con IDPP4, la distribución esperable de DM e IDPP4 en una muestra de PA, como es la nuestra, sería similar a la esperable en población general.

Dados los antecedentes desarrollados con anterioridad, la hipótesis de nuestro trabajo se enfocará en el posible sesgo en la distribución de DM2 y la presencia de un mayor porcentaje de individuos en tratamiento con IDPP4 del que cabría esperar en una muestra de pacientes con PA como es esta. La hipótesis formulada sería la siguiente:

“Entre los pacientes con penfigoide ampolloso de nuestro estudio, la prevalencia de pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con IDPP4 es más elevada a la esperada en la población general de individuos con DM”.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Objetivo primario compuesto de dos objetivos:

- Estudiar que la prevalencia de DM en pacientes con PA es mayor que en población general
- Estudiar que el uso de IDPP4 es mayor en pacientes con PA y DM que en la población general de personas con diabetes.

Objetivos secundarios

1. Estudiar la distribución temporal de los casos de PA en la población atendida en el HGUGM en los últimos años
2. Describir las características demográficas, clínicas y analíticas de la muestra
3. Comparar las características de los pacientes con PA con diabetes y aquellos sin diabetes
4. Comparar las características de los pacientes con diabetes en tratamiento con IDPP4 respecto a aquellos sin tratamiento con IDPP4
5. Describir la distribución de las frecuencias en el uso de las distintas gliptinas
6. Contrastar los datos de diabetes e IDPP4 de nuestra muestra respecto a los datos en la población de referencia (binomial)

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Se diseñó un estudio **observacional, descriptivo y retrospectivo** en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid (España) en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados histológicamente de penfigoide ampolloso (PA) entre los años 2003 y 2018. En el desarrollo del estudio han participado el Servicio de Endocrinología y Nutrición, Servicio de Dermatología y Servicio de Anatomía Patológica de dicho hospital.

2. Muestra a estudio

Se recogieron todos los pacientes que habían sido diagnosticados con confirmación anatomopatológica de penfigoide ampolloso. Para ello, se utilizó la base de datos de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica del HGUGM en la cual se registran sistemáticamente todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de PA, tratándose por tanto de un muestreo incidental en base a criterios de accesibilidad. Se revisaron de forma continua las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico histológico de penfigoide ampolloso excluyéndose aquellos sin diagnóstico histológico de confirmación.

- **Criterios de inclusión:** Mayores de 18 años. Diagnóstico histológico de confirmación de penfigoide ampolloso en el Servicio de Anatomía Patológica y Dermatología del HGUGM durante los años 2003-2018.
- **Criterios de exclusión:** Menores de 18 años. Sin diagnóstico histológico de confirmación.

– Diagnóstico histológico de confirmación de PA

Para el estudio anatomopatológico se obtienen mediante biopsia generalmente dos muestras una de la lesión ampollosa y otra de piel sana perilesional para su estudio histológico estándar con hematoxilina-eosina y para su estudio mediante inmunofluorescencia directa (IFD). Las características anatomopatológicas típicas del PA son la presencia de ampolla subepidérmica, infiltrado inflamatorio perivascular superficial mixto con abundantes eosinófilos, linfocitos y neutrófilos y/o espongiosis eosinofílica en las lesiones iniciales o fases preampollosas. Para la IFD se utilizan dos tipos de anticuerpos uno sin marcar que se unirá al autoanticuerpo y otro anticuerpo marcado con fluorocromo para detectar al anticuerpo primario. Característicamente, se observan depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal, habiendo depósitos de otras Ig (IgM o IgA) pero de menor intensidad.

El diagnóstico histológico de confirmación de PA se realiza al combinar los datos anatomopatológicos en cuanto a la presencia de una morfología y/o perfil de inmunofluorescencia directa (IFD) característico de PA.

– Diagnóstico de diabetes mellitus

Para considerar que un paciente tenía diabetes mellitus, así como el tipo de diabetes que tenía, se tuvo en cuenta que dicho diagnóstico constara dentro de los antecedentes personales de la historia clínica analógica y/o digital del HGUGM y/o que apareciese codificado en la historia digital de Atención Primaria (programa HORUS) como tal con fecha previa al diagnóstico de PA. En este sentido, los pacientes de nuestra muestra que hemos incluido en la categoría “Diabetes: sí” son aquellos con diabetes conocida en el momento del diagnóstico de PA, puesto que no se hicieron estudios dirigidos a diagnosticar casos de *diabetes desconocida* en aquel momento. En este sentido, cabe señalar que en el estudio *Diabetes* [50] se calculó la categoría de “*diabetes desconocida*” como: (número

de casos de DM diagnosticados con SOG/ número de participantes que se realizaron SOG) x (1-prevalencia de DM conocida)

Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus vigentes en la actualidad son los que se han desarrollado en el apartado de “*Introducción*”, estos han ido evolucionando en cuanto a los puntos de corte y los métodos diagnósticos a lo largo de las décadas previas.

– Otras consideraciones

Dentro de la población analizada en nuestro estudio (pacientes con confirmación histológica de PA en el HGUGM entre los años 2003 y 2018) hubo un caso aislado de un paciente con diagnóstico de PA mediante biopsia en el año 1993, al que se le repitió la biopsia en 2006 confirmándose de nuevo el diagnóstico de PA. Como se trata de un caso aislado y, puesto que cumple los criterios de inclusión de confirmación histológica de PA durante los años que se utilizaron para el estudio retrospectivo del PA en el HGUGM (2003-2018), se mantuvo dentro de nuestro estudio. Este paciente tenía diabetes mellitus tipo 2 y no estaba en tratamiento con IDPP4.

3. Descripción de las variables estudiadas

A continuación, se describen las variables demográficas, clínicas y analíticas revisadas en las historias clínicas de los pacientes:

- Número de casos de PA por año de diagnóstico
- Edad al diagnóstico de penfigoide ampolloso (PA) expresada en años
- Categorización de la edad en dos grupos:
 - Edad $\leq$ 75 años
 - Edad >75 años

No existe un consenso para definir a una determinada persona como “anciana”. No obstante, seleccionamos el punto de corte a partir de los 75 años conforme a algunos documentos [\[24\]](#)[\[50\]](#).

- Sexo: Hombre y mujer
- Diagnóstico anatomopatológico de PA con estudio mediante microscopía convencional y de inmunofluorescencia directa

- Diabetes mellitus
 - Tipo de DM: 1= DM tipo 1 ; 2= DM tipo 2 ; 3= otros tipos de DM
 - Fecha de diagnóstico de DM: teniendo en cuenta el dato que consta en Historia Clínica de la Comunidad de Madrid (programa llamado HORUS)
 - Tiempo de evolución de la DM al diagnóstico de PA (fecha de diagnóstico de PA – fecha de diagnóstico de DM), expresado en años con 2 decimales.
 - Número de casos de DM por año de diagnóstico de PA: el paciente diagnosticado histológicamente de PA inicialmente en 1993 y de nuevo en 2006 ha sido considerado caso perdido para este análisis temporal puesto que su diagnóstico de PA fue anterior al período que analizamos (2003-2018).
 - Número de casos de DM agrupado por períodos de tiempo de 2003 a 2008 y de 2009 a 2018: tomamos como punto de corte entre los dos períodos el año 2009 porque el primer caso de un paciente con PA e IDPP4 de nuestro estudio fue en dicho año 2009, habiendo sido el primer IDPP4 autorizado para su comercialización en 2007. El paciente diagnosticado histológicamente de PA inicialmente en 1993 y de nuevo en 2006 ha sido considerado caso perdido para este análisis temporal.
- Situación basal:
 - Presencia de deterioro cognitivo
 - Actividades básicas de la vida diaria: independiente (IABVD)/ dependiente (DABVD)
- Antecedentes neurológicos:
 - Ictus/ACV
 - Enfermedad de Parkinson
 - Demencia
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Neuropatía
- Antecedentes cardiológicos:
 - Cardiopatía isquémica
 - ICC

- FA

- Antecedentes oncológicos
- Variables analíticas:

Datos que constan en el apartado de “Laboratorio” e “Inmunología” de la historia clínica de los pacientes con fechas próximas al diagnóstico de PA. Se utilizaron los puntos de corte cualitativos (negativo, zona gris y positivo) empleados por los facultativos/as de laboratorio que validaron las pruebas complementarias de las historias clínicas en el momento en el que fueron realizadas y las referencias en cuanto a puntos de corte cuantitativos (expresados en U/ml) informados por el laboratorio.

- Eosinofilia: entendiéndose eosinofilia como presencia de más de 500 eosinófilos (células/ μ L) y ausencia de eosinofilia en caso de cifras inferiores a las 500 células/ μ L.
- HbA1c (en DM)
- Anti-sustancia intercelular: detección de anticuerpos en suero, mediante IFI con reactivos de esófago de mono de *Inova Diagnostics (Werfen)*
 - No solicitado
 - Solicitado: valor cualitativo (negativo; positivo)
- Antimembrana basal: detección de anticuerpos en suero, mediante IFI con reactivos de esófago de mono de *Inova Diagnostics (Werfen)*
 - No solicitado
 - Solicitado:
 - Valor cualitativo: negativo; zona gris; positivo
 - Valor cuantitativo de los casos positivos: el título de anticuerpos es expresado en fracción tras realización de diluciones seriadas del suero (1/10; 1/20; 1/40; 1/80; 1/160; 1/320; 1/640). Estas diluciones seriadas irán sucesivamente disminuyendo la concentración de anticuerpos cuanto más diluida esté la muestra: el título de un anticuerpo, en este caso, será la última dilución (la muestra con mayor dilución, es decir, la dilución más baja) en la que siga siendo positivo el

resultado. Aplicando esta información, un suero con un título de 1/20 tendrá menos título de anticuerpos que un suero con un título de 1/160.

- Antidesmogleina 1: detección de anticuerpos en suero, mediante ELISA con DS2 de *Pa/lex*
 - No solicitado
 - Solicitado:
 - Valor cualitativo: negativo; zona gris; positivo
 - Valor cuantitativo:
 - Intervalo de normalidad: 0.00-20.00 UI/mL
 - Título de anticuerpos en los casos positivos expresados en UI/mL
- Antidesmogleina 3: detección de anticuerpos en suero, mediante ELISA con DS2 de *Pa/lex*
 - No solicitado
 - Solicitado:
 - Valor cualitativo: negativo; zona gris; positivo
 - Valor cuantitativo:
 - Intervalo de normalidad: 0.00-20.00 UI/mL
 - Título de anticuerpos en los casos positivos expresados en UI/mL
- AntiBP180: detección de anticuerpos en suero, mediante ELISA con DS2 de *Pa/lex*
 - No solicitado
 - Solicitado:
 - Valor cualitativo: negativo; zona gris; positivo
 - Valor cuantitativo:
 - Intervalo de normalidad: 0.00-9.00 U/mL
 - Título de anticuerpos en los casos positivos expresados en UI/ml
- Tratamiento de la diabetes mellitus:
 - Sin tratamiento farmacológico: modificación del estilo de vida (MEV) basado en dieta equilibrada y actividad física

- Con tratamiento farmacológico:
 - Metformina:
 - IDPP4:
 - Tipo de IDPP4: 1. Alogliptina, 2. Sitagliptina, 3. Vildagliptina, 4. Linagliptina, 5. Saxagliptina
 - Número de casos de IDPP4 dentro de los pacientes con DM por año de diagnóstico de PA
 - Número de casos de DM, excluyendo aquellos en tratamiento con IDPP4, agrupado por períodos de tiempo de 2003 a 2008 y de 2009 a 2018
 - Fecha de inicio del fármaco IDPP4: fecha según consta en HORUS (programa de historia clínica electrónica de la Comunidad de Madrid) y en el programa de prescripción electrónica de la Comunidad de Madrid (MUP)
 - Tiempo transcurrido desde el inicio del IDPP4 hasta el diagnóstico de PA, expresado en meses con 2 decimales y DE: fecha de diagnóstico de PA – fecha de prescripción de IDPP4. Para el cálculo se excluyeron 2 casos en los que el IDPP4 se inició después de haber sido diagnosticados de PA.
 - Tiempo transcurrido desde el inicio del IDPP4 hasta el diagnóstico de PA dicotomizado:
 - ≤ 12 meses y > 12 meses
 - ≤ 24 meses y > 24 meses
 - Retirada IDPP4
 - Fecha de retirada IDPP4
 - Desenlace de los casos en los que se retira el IDPP4: pérdida de seguimiento; curación/mejoría de las lesiones; persistencia; fallecimiento.
 - Comparación del desenlace respecto a la retirada o no del IDPP4
 - Tiempo transcurrido entre la fecha de curación y suspensión de IDPP4: dentro del grupo con curación

de PA, fecha de curación de PA – fecha de suspensión de IDPP4, expresado en meses con 2 decimales

- AGLP1
 - ISGLT2
 - Sulfonilureas
 - Glinidas
 - Tiazolinedionas
 - Insulina basal
 - Insulina basal-bolo y mixta
- Categorización del tratamiento farmacológico de la DM como:
 - Monoterapia
 - Doble terapia
 - Tres o más fármacos
- Tratamiento y manejo del PA:
 - Hospitalización por PA
 - Días de ingreso del primer ingreso (fecha de ingreso – fecha de alta)
 - N° de hospitalizaciones
 - Tratamiento para PA:
 - Solo tópico
 - Tópico y sistémico
 - Corticoterapia sistémica
 - Azatioprina
 - Metorexate
 - Nicotinamida
 - Doxiciclina
 - Dapsona
 - Inmunoglobulinas intravenosas
 - Rituximab
 - Categorización del tratamiento farmacológico sistémico del PA como:
 - Monoterapia: un único fármaco
 - Doble terapia: dos fármacos
 - Tres o más fármacos: tres o más fármacos

- Tiempo hasta desenlace: tiempo desde la fecha de diagnóstico de PA hasta la fecha de la última revisión en Dermatología
- Desenlace del PA a fecha de última revisión en Dermatología en el momento de la revisión de las historias clínicas:
 - Pérdida de seguimiento: no acudió a revisiones posteriormente al diagnóstico o no acudió a la última consulta revisada
 - Curación o mejoría: ausencia o mejoría clínica de las lesiones de PA
 - Persistencia: persistencia de las lesiones de PA en la última consulta revisada
 - Fallecimiento: fallecimiento en fechas posteriores próximas al diagnóstico de PA o próximas a la última revisión en consulta de Dermatología
- Desenlace negativo: persistencia de las lesiones o fallecimiento

4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se empleó el programa informático *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versión 25 [303]. Se realizó un **análisis descriptivo** inicial de las variables estudiadas para comprender la distribución de las mismas. Una vez analizadas y comprendidas se procedió a realizar un **análisis relacional** con el objetivo de describir cómo y en qué medida unas variables se relacionan con otras en la muestra a estudio. Posteriormente, se realizó una **prueba binomial** respecto a los datos de la población de referencia [304][305].

Análisis descriptivo

Se realizó un **análisis descriptivo** de los datos utilizándose tablas de frecuencias representando frecuencias absolutas y porcentuales.

- Variables cualitativas:

- Dicotómicas o dicotomizadas: sexo, edad menor o igual a 75 años y mayor a 75 años, presencia deterioro cognitivo, independencia para las actividades básicas de la vida diaria

(ABVD), enfermedades neurológicas (antecedentes de ictus/ACV, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades cardíacas (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular), enfermedades oncológicas, eosinofilia, solicitud, negatividad y positividad de diversos anticuerpos, necesidad de hospitalización, presencia/ausencia de diabetes mellitus.

- Nominales: tratamientos empleados en la diabetes mellitus, tratamientos recibidos para el tratamiento del penfigoide ampolloso, desenlace del PA
- **Variables cuantitativas**: edad, tiempo de evolución de la diabetes, tiempo desde el inicio de IDPP4 hasta el diagnóstico de penfigoide ampolloso, duración de la hospitalización, número de hospitalizaciones, tiempo hasta curación del penfigoide ampolloso, tiempo hasta la curación del PA tras retirada de IDPP4.

Para las variables cuantitativas la tendencia central de los datos se representó mediante la media y mediana. Para el análisis de dispersión, se utilizaron la desviación típica y el rango. Para conocer la distribución se tuvo en cuenta la asimetría y la curtosis.

Análisis comparativo dentro de la muestra

Para el **análisis relacional** de posibles relaciones entre variables se utilizaron la prueba X^2 de Pearson para dos variables categóricas, la prueba *T de Student* para el contraste de medias entre dos variables independientes asumiendo varianzas iguales. El nivel de significación que se ha empleado como **estadísticamente significativo es $p < 0.05$** .

Las variables de agrupación fueron:

- Para los estudios comparativos con las distintas variables cualitativas y cuantitativas descritas se agrupó en:
 - Diabetes: sí/no

- Dentro del grupo con diabetes, tratamiento con IDPP4: sí/no
- Puntualmente, dentro del grupo con diabetes para estudiar su relación con el tratamiento farmacológico para la DM (en monoterapia, doble terapia o con tres o más fármacos antidiabéticos) se agrupó en:
 - Presencia de deterioro cognitivo
 - Dependencia para ABVD

Análisis comparativo respecto a la población de referencia (prueba binomial)

Se ha utilizado la **prueba binomial** para comparar las frecuencias observadas de dos categorías de variables dicotómicas en nuestra muestra con respecto a las frecuencias esperadas en una distribución binomial.

La frecuencia esperada de diabetes mellitus por sexo se ha considerado del 50% en hombres y del 50 % en mujeres [45].

Para conocer la frecuencia esperada de diabetes mellitus en nuestra población se utilizaron los datos reportados en la literatura en el estudio **Di@bet.es Study** [50] y el estudio **PREDIMERC 2015** [51].

- La prevalencia conjunta de diabetes conocida en hombres y mujeres mayores de 76 años (>76años) en el Di@bet.es Study es de 21.95%, siendo en hombres de un 20,7% (IC 95% 15,0-26,4) y en mujeres de un 23,2% (IC 95% 17,9- 28,4) [50].
- Centrándonos en la Comunidad de Madrid y en base al estudio PREDIMERC 2015 [51] se estima que la prevalencia de DM conocida en la población del grupo de edad de 70 a 74 años, alcanza el 17,7% (IC 95% 12,6-22,8) siendo del 18,4% (IC 95% 9,7-27,2) en hombres y del 17,1% (IC 95% 8,3-25,9) en mujeres [51].

Para conocer la frecuencia esperada de IDPP4 y de los distintos tipos de IDPP4 en nuestra población se tuvo en cuenta la información obtenida respecto a la DHD del informe de “*Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el período 2000-2014*” publicado por la AEMPS en

septiembre de 2015 [215] y los datos de consumo de DDD (*Defined Daily Dose*) de fármacos antidiabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018 que fueron facilitados para fines de investigación en relación con este proyecto por la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid en mayo 2021 (*información disponible bajo petición justificada*) [218]. Estos estudios nos proporcionan los siguientes datos:

- Extraído del informe de “Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el período 2000-2014” publicado por la AEMPS en septiembre de 2015 [215]:
 - La DHD total de antidiabéticos en 2014 fue de 69,9 DHD. Respecto a los IDPP4 hubo 3,54 DHD de IDPP4 solos y 10,25 DHD de IDPP4 en combinación con metformina, por lo tanto, hubo un total de 13,79 DHD de fármacos que incluían IDDP4 lo que corresponde a un 19,7% del total de DHD de antidiabéticos en el año 2014 (13,79DHD/69,9 DHD) [215].
- Extraído del informe de los datos de antidiabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018 [218]:
 - La DDD total de antidiabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018 fue de 144.836.266 DDD.
 - La DDD total de IDPP4 y sus combinaciones con metformina de la Comunidad de Madrid en el año 2018 fue de 11.714.627DDD + 24.640.466DDD, es decir, de 36.355.093 DDD en total, correspondiendo a un 25,1 % del total de DDD de antidiabéticos en 2018 (36.355.093 DDD/144.836.266 DDD).
 - La proporción observada de los distintos IDPP4 y sus combinaciones con metformina en la población se obtuvo para cada IDPP4 al dividir el total de DDD de cada uno de los IDPP4 (solo y combinado con metformina) entre el total de DDD de todos los fármacos IDPP4 y sus combinaciones (36.355.093 DDD):

- Respecto a vildagliptina, sola o en combinación con metformina hubo 10.471.502 DDD, por lo que la proporción observada en la población era de 0,29 (28,8%).
- Respecto a sitagliptina, sola o en combinación con metformina hubo 17.310.755 DDD, por lo que la proporción observada en la población era de 0,48 (47,6%)
- Respecto a linagliptina, sola o en combinación con metformina hubo 7.442.490 DDD, por lo que la proporción observada en la población era de 0,20 (20,47%)

IDPP4 (solo y en combinación con metformina)	DDD	Porcentaje
Sitagliptina (sola y con metformina)	17.310.755	47,6%
Vildagliptina (sola y con metformina)	10.471.502	28,8%
Linagliptina (sola y con metformina)	7.442.490	20,4%
Saxagliptina (sola y con metformina)	577.570	1,5%
Alogliptina (sola y con metformina)	552.776	1,5%
Total	36.355.093	

Tabla 8. DDD de IDPP4 solos y en combinación con metformina en la CAM en 2018: Adaptado del informe de fármacos antidiabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018 [218].

5. Aspectos éticos del estudio

El estudio ha sido clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como Estudio Postautorización de tipo observacional (EPA) dentro de la categoría EPA-OD [306]. Ha obtenido el dictamen favorable por el Comité de Ética en Investigación con Medicamentos (CEIm) del HGU. Gregorio Marañón a fecha 17 de diciembre de 2018, acta 23/2018, cumpliendo con la legislación vigente, y aceptándose la exención para la obtención del consentimiento informado. El estudio cumple con los principios de la “*Declaración de Helsinki*” para las investigaciones médicas en seres humanos [307].

RESULTADOS

A continuación, se expondrán los resultados de nuestro estudio: en primer lugar, los descriptivos de la muestra, seguidos de los estudios comparativos y, por último, del estudio de la binomial. Para la presentación de los mismos hemos establecido el siguiente orden:

1. Estudio de la población con PA del HGUGM en el periodo 2003-2018
2. Estudio de la población de PA con DM
3. Estudio comparativo entre los pacientes con PA con diabetes y sin diabetes
4. Estudio comparativo de los pacientes con PA y diabetes con IDPP4 y DM sin IDPP4
5. Estudio comparativo con población referencia (prueba binomial).

1) RESULTADOS DESCRIPTIVOS

1.1 CASOS DE PA EN EL HGUGM EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

Se han recogido un total de 198 casos de PA con confirmación histológica desde 2003 hasta 2018. Respecto a la distribución temporal de los casos a lo largo de los años 2003 a 2018 en nuestra muestra hubo una tendencia hacia el incremento de casos de penfigoide ampolloso en los últimos años.

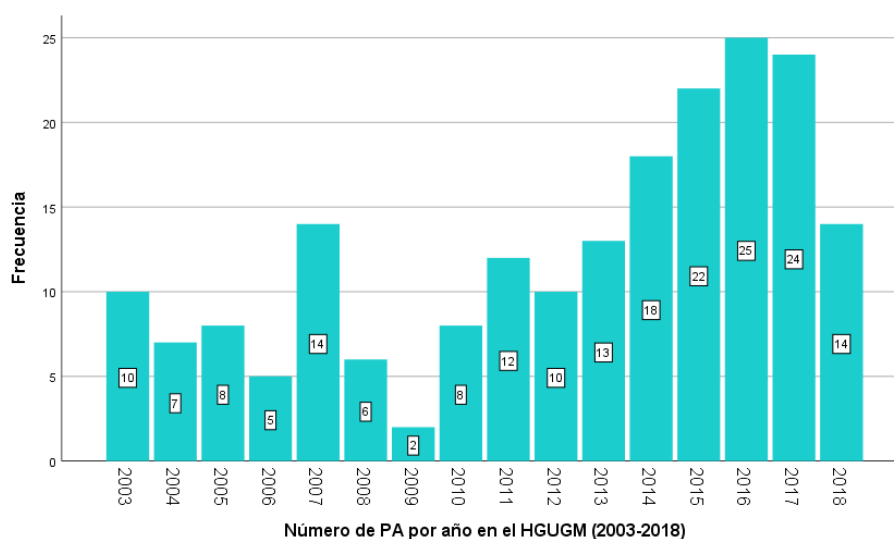


Figura 17. Penfigoide ampolloso por año en el HGUGM

1.2 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA DE PA

En los siguientes apartados se expondrán las características demográficas, los antecedentes médicos personales, la situación basal, las pruebas complementarias y el curso evolutivo y tratamiento de la totalidad de casos de la muestra, todos con PA.

1.2.1 Características demográficas

Del total de 198 casos de penfigoide ampolloso, hubo 108 (54.5%) hombres y 90 (45.5%) mujeres. La edad media al diagnóstico de penfigoide ampolloso (n=197, 1 valor perdido) fue de 79,38 años y con una mediana de 81,74 años (DE: 11.54 años) rango de 44-102 años.

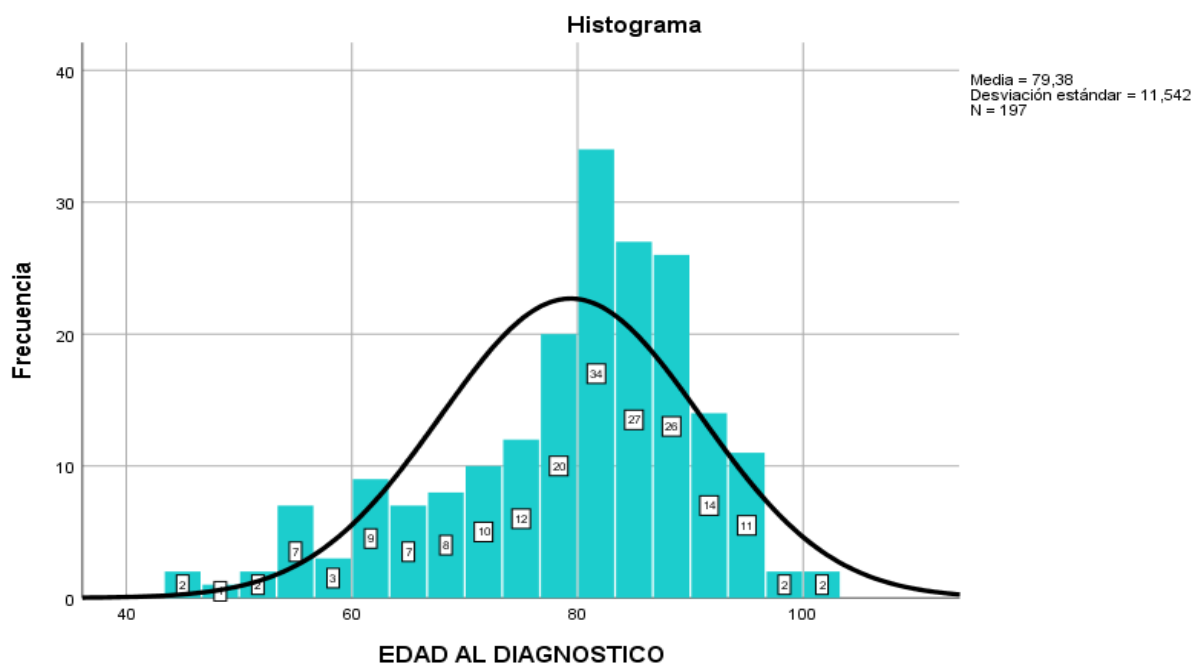


Figura 18. Edad al diagnóstico de PA

Categorizando el sexo hombre/mujer por grupos de edad se describen los siguientes datos:

- Edad menor o igual ($\leq$) a 75 años: hubo 54 casos en total (27,3%), encontrándose 34 hombres (62,9%) frente a 20 mujeres (37%) ($p=0,076$)

- Edad mayor a (>) 75 años: hubo 144 casos (72,7%), encontrándose 74 hombres (51,3%) frente a 70 mujeres (48,6%) ($p=0,803$).

Es decir, en nuestra muestra hubo más casos de hombres ($n=108$) que de mujeres ($n=90$) sin encontrarse diferencias significativas en su proporción ($p=0,227$). Categorizando por grupos de edad tampoco hubo diferencias significativas.

1.2.2 Antecedentes médicos personales y situación basal

Respecto a los antecedentes médicos personales y las características basales, se observó presencia de:

- Diabetes mellitus en 86 de los 198 (43,4%) pacientes
- Deterioro cognitivo Se observó en 62 pacientes de 195 (31,3%, porcentaje válido)
- Dependencia para las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) 79 de 195 (40,5%)
- Antecedentes neurológicos en 84 de 197 (42,6%), siendo agrupados en este grupo los antecedentes de ictus, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía y esclerosis lateral amiotrófica.
- Antecedentes cardiológicos en 57 de 197 (28,9%), agrupándose en esta categoría: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular).
- Antecedentes oncológicos en 30 de 198 (15,2%)

1.2.3 Pruebas complementarias

- Estudio histopatológico al diagnóstico del PA. Todos los pacientes (198) estudiados tenían una biopsia y estudio de anatomía patológica confirmatorio del diagnóstico PA (criterio de inclusión).
- Características analíticas: En cuanto a las variables analíticas relacionadas con el diagnóstico de PA estudiamos la presencia de eosinofilia, observándose en 79 de 198 (39,9%)

- Respecto a los estudios de inmunología en suero se tuvieron en cuenta los anticuerpos antisustancia intercelular, antimembrana basal anticuerpos antidesmogleina-1, antidesmogleina-3 y antiBP180.
- Para los anticuerpos antisustancia intercelular el valor fue cualitativo (IFI): negativo o positivo.
- Para los anticuerpos antimembrana basal el valor fue cualitativo (negativo, zona gris o positivo) empleándose a continuación diluciones.
- Las unidades de medida para los tres tipos de anticuerpos restantes fueron UI/mL siendo los intervalos de normalidad los siguientes:
 - Antidesmogleina 1: 0.00-20.00 UI/mL
 - Antidesmogleina 3: 0.00-20.00 UI/mL
 - AntiBP180: 0.00-9.00 UI/mL
- Anticuerpos estudiados:
 - Los anti-sustancia intercelular no fueron solicitados en 65 casos, siendo solicitados en 131 casos y existiendo 2 casos perdidos. Fueron negativos en el 95,4% (n=125) y positivos en el 4.5% (n=6)
 - Los anti-desmogleina 1 no fueron solicitados en 73 casos, siendo solicitados en 124 y existiendo 1 caso perdido del total de 198. Fueron negativos en el 97,58% (n=121), zona gris en 1,6% (n=2) y positivos en el 0.8% (n=1).
 - Los anti-desmogleina 3 no fueron solicitados en 74 casos siendo solicitados en 123 de los cuales fueron negativos en el 95,9% (n=118), zona gris en 3,2% (n=4) y positivos en el 0.8%(n=1)
 - Los anti-membrana basal no fueron solicitados en 41 casos, habiendo 2 casos perdidos y 155 solicitados del total de casos (n=198). Dentro de los solicitados, fueron negativos en el 45,16% (n=70), zona gris en el 1.93% (n=3) y positivos en 52,89% (n=82).
 - Los anti-BP180 no fueron solicitados en 55 casos siendo solicitados en 143 de los 198, de ellos, fueron negativos en el 37,76% (n=54), zona gris en 2 (1.39%) y positivos en el 60,8% (87).

	Solicitado	Negativo	Zona gris	Positivo
Antisustancia intercelular	131/196 (66,83%)	125/131 (95,42%)	-	6/131 (4,58%)
Antimembrana basal	155/196 (79%)	70/155 (45,1%)	3	82/155 (52,9%)
Antidesmogleina 1	124/197 (62,94%)	121/124 (97,58%)	2	1/124 (0,8%)
Antidesmogleina 3	123/197 (62,43%)	118/123 (95,93%)	4	1/123 (0,8%)
AntiBP180 positivos	143/198 (72%)	54/143 (37,76%)	2	87/143 (60,83%)

Tabla 9. Anticuerpos estudiados en PA (N=valores absolutos, porcentaje válido)

Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, dentro de los anticuerpos que con mayor frecuencia tuvieron resultados positivos podemos destacar los **antiBP180** y los **antimembrana basal**. A continuación, se describen en mayor detalle los hallazgos a este respecto.

- Anticuerpos antimembrana basal: dentro de los que resultaron positivos (82/155, es decir, un 52,9%), se indicó la concentración de anticuerpos antimembrana basal en 58 de los 82 casos (70,7%). De ellos, el 55,2% (32/58) presentaban títulos de anticuerpos en diluciones mayores a 1/20, con los siguientes resultados: 21 de 58 (36,2%) tenían un título de 1/10; 5 de 58 (8,6%) una dilución de 1/20; 8 de 58 (13,79%) una dilución de 1/40; 10 de 58 (17,24%) una dilución de 1/80; 13 de 58 (22,41%) una dilución de 1/160 y 1 caso de 58 (1,72%) una dilución de 1/640.
- Anticuerpos antiBP180: los antiBP180 fueron positivos en el 60,83% (87/143), dentro de los positivos, en 1 caso no se especificaron los títulos de anticuerpos, solo el valor cualitativo de que fueron positivos. Dentro de los 86 positivos de los que sí tenemos datos en cuanto al título de anticuerpos, la media fue 70,02 UI/mL (DE 53,17 UI/mL) siendo el mínimo 9,94 UI/mL y el máximo un título de anticuerpos de 262,10 UI/mL.

1.2.4 Curso evolutivo

En cuanto al manejo que requirieron los pacientes, el 54% (n=107) pudieron realizar un manejo ambulatorio sin precisar ingreso hospitalario. El 46% (n=91) precisaron hospitalización al menos en una ocasión. Respecto a

la media de días de hospitalización, esta fue de 11.42 días con DE 10.2 y mediana de 8 días, el rango de días mínimo y máximo de hospitalización fue de 1 a 60 días.

En cuanto al número de hospitalizaciones, 76 de ellos requirieron solo una hospitalización, 11 estuvieron hospitalizados por este motivo en 2 ocasiones, 3 en 3 ocasiones habiendo 1 paciente que requirió ingreso hasta en 4 ocasiones. Por lo tanto, la mayoría de los casos (83.5%) requirieron una única hospitalización, pero un 16.5 % (15 pacientes) requirieron dos o más hospitalizaciones por PA.

Conocemos la fecha de la última revisión en Dermatología en 159 casos: la media de meses de seguimiento desde el diagnóstico del PA hasta el desenlace (fecha de la última revisión realizada en Dermatología) fue de 13,44 meses (DE 19,9).

En cuanto al desenlace, disponemos del seguimiento de la mayoría de los pacientes (n=143, 72,2%). Hubo 11 casos que fallecieron (7,7%), 4 de ellos fallecieron estando ingresados siendo la causa del fallecimiento multifactorial (en dos casos por neumonía, otro por IAM y otro por ICC). En 123 hubo una mejoría o desaparición de las lesiones (86%) frente a 9 casos (6,3%) con persistencia de la enfermedad en la última revisión. Consideramos un desenlace negativo el hecho de que hubiera persistencia de las lesiones o fallecimiento.

De los pacientes que se curaron, disponemos del dato de “tiempo hasta curación” de 97 de ellos, siendo el tiempo medio de 10,57 meses (DE 11,07) y la mediana de 6 meses, habiendo un intervalo de curación desde menos de un mes desde que se establece el diagnóstico hasta un máximo de 51 meses hasta la curación.

Dentro de los tratamientos utilizados para PA, hubo 2 casos perdidos. A la totalidad de los 196 restantes pacientes restantes, se les indicó tratamiento con corticoterapia tópica en las lesiones, siendo en 25 (12,7%) de ellos el único tratamiento que fue necesario. Por tanto, hubo 171 de los 196 (87,2%) que requirieron además del tratamiento tópico tratamiento sistémico; de ellos, 95 requirieron tratamiento en monoterapia (55,5%), 18 doble terapia (10,52%) y 58 triple terapia (33,9%). Es decir, el 44.4% de los pacientes requirieron la combinación de dos o más fármacos sistémicos para el

tratamiento del PA. En 164 de los 171 casos (95,9%) se emplearon corticoides sistémicos, seguidos de azatioprina en 51 de 171 (29,8%) y de doxiciclina en 24 de 171 (14,6%). La frecuencia de los fármacos empleados en el tratamiento del PA se describe en la Tabla 12.

Tratamiento PA	N (% válido)
Solo tratamiento tópico	25/196 (12,7%)
Tratamiento sistémico	171/196 (87,2%)

Tabla 10. Tratamiento PA global

Tratamiento sistémico PA	N (% válido)
Monoterapia	95 (55,5%)
Doble terapia	18 (10,52%)
Triple terapia o más fármacos	58 (33,9%)
Total tratamiento sistémico	171

Tabla 11. Tratamiento PA sistémico

Fármacos tratamiento PA	N (%válido)
Corticoides sistémicos	164/171 (95,9%)
Azatioprina	51/171 (29,8%)
Doxiciclina	24/171 (14,6%)
Nicotinamida	17/171 (9,9%)
Metotrexate	14/171 (8%)
Dapsona	6/171 (3,5%)
Rituximab	2/171 (1,1%)
Inmunoglobulinas	2/171 (1,1%)

Tabla 12. Fármacos tratamiento PA

Características de la muestra de PA	N (% válido)
Edad al diagnóstico de PA (años)	79,38 (DE 11,54) Rango de 44-102 años
Sexo	Hombre= 108 (54,5%) Mujer=90 (45,5%)
Presencia de deterioro cognitivo	62/195 (31,8%)
Dependencia para las ABVD	79/195 (40,5%)
Diabetes	86/198 (43,4%)
Antecedentes neurológicos	84/197 (42,6%)
Antecedentes cardiológicos	57/197 (28,9%)
Antecedentes oncológicos	30/198 (15,2%)
Eosinofilia	79/198 (39,9%)
Antidesmogleina 1	Negativo: 121/124 (97,58%)
Antidesmogleina 3	Negativo: 118/123 (95,9%)
Antisustancia intercelular	Negativo: 125/131 (95,4%)
Antisustancia membrana basal	Positivo: 82/155 (52,9%)
AntiBP180	Positivo: 87/143 (60,8%)
Título antiBP180	70,02UI/ml (DE 53,17)
Hospitalización	91/192 (47,39%)
Tiempo de hospitalización (días)	11,42 (DE +/-10,2)
Nº de hospitalizaciones	1 hospitalización: 76/91 (83,5%) 2 hospitalizaciones: 11/91 (12%) 3 hospitalizaciones: 3/91 (3,2%) 4 hospitalizaciones: 1/91 (1,09%)
Tratamientos recibidos para PA	Solo tratamiento tópico: 25/196 (12,7%) Tratamiento tópico y sistémico: 171/196 (87,24%): – Monoterapia: 95/171 (55,5%) – Doble terapia: 18/171 (10,52%) – Tres o más fármacos: 58/171 (33,9%)
Fármacos más empleados en el tratamiento del PA	Corticoides sistémicos: 164/171casos (95,95%) Azatioprina: 51/171 (29,8%) Doxiciclina: 24/171 (14,6%)
Desenlace	Sin lesiones/mejoría: 123/143 (86%) Persistencia: 9/143 (6,3%) Fallecimiento: 11/143 (7,7%)
Tiempo hasta curación (n=97)	10,57 meses (DE 11,07)

Tabla 13. Características de la muestra total con PA

1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PA Y DM

A continuación, nos centraremos en el grupo de pacientes con DM. Se expondrán sus características generales, la distribución temporal de los casos de DM por años, los antecedentes médicos personales, la situación basal, las pruebas complementarias y el curso evolutivo y tratamiento del PA en este grupo de pacientes.

1.3.1 Características generales de los pacientes con DM

De los 198 casos con PA estudiados, 86 pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus, lo que supone un 43.43% de la muestra. De ellos, la inmensa mayoría, tenían diabetes mellitus tipo 2, 85/86 (98.83%), solo hubo uno con diagnóstico de DM1 (1/86).

En el grupo de DM hubo 56 hombres (65.1%) y 30 mujeres (34.9%) siendo esta diferencia significativa ($p=0,007$) si lo comparamos con la distribución esperable por sexo en la población de referencia (50%) mediante la prueba de la binomial.

La edad al diagnóstico de PA era de 79,8 años (DE 10,179) siendo el rango de edad de 53 a 97 años. Disponemos del dato de “tiempo de evolución de la diabetes” en 78 de los 86 pacientes siendo este de 10,64 años de media (DE 7) con un rango de 0 a 38 años de evolución.

1.3.2 Distribución temporal de los casos de DM por años

A continuación, se estudia la frecuencia de presentar diabetes mellitus por año de diagnóstico de PA en el período de tiempo de 2003 a 2018. El paciente diagnosticado histológicamente de PA inicialmente en 1993 y de nuevo en 2006 ha sido considerado caso perdido para este análisis temporal puesto que su diagnóstico de PA fue anterior al período que analizamos (2003-2018). El menor número de casos de diabetes lo observamos en 2003 con solo 1 caso de 10 (10%). El año con más casos de pacientes con DM fue en 2016 con 17/25 (68%). En la siguiente tabla se exponen los resultados por año y se ilustra en la figura 19 inmediatamente a continuación.

Año de diagnóstico de PA	Diabetes mellitus (n y %)
2003	1/10 (10%)
2004	1/7 (14,3%)
2005	2/8 (25%)
2006	0/4
2007	6/14 (42,9%)
2008	1/6 (16,7%)
2009	1/ 2 (50%)
2010	3/8 (37,5%)
2011	3/12 (25%)
2012	5/10 (50%)
2013	5/13 (38,5%)
2014	9/18 (50%)
2015	10/22 (45,5%)
2016	17/25 (68%)
2017	15/24 (62,5%)
2018	6/14 (42,9%)
Total	85

Tabla 14. Número de pacientes con DM por año.

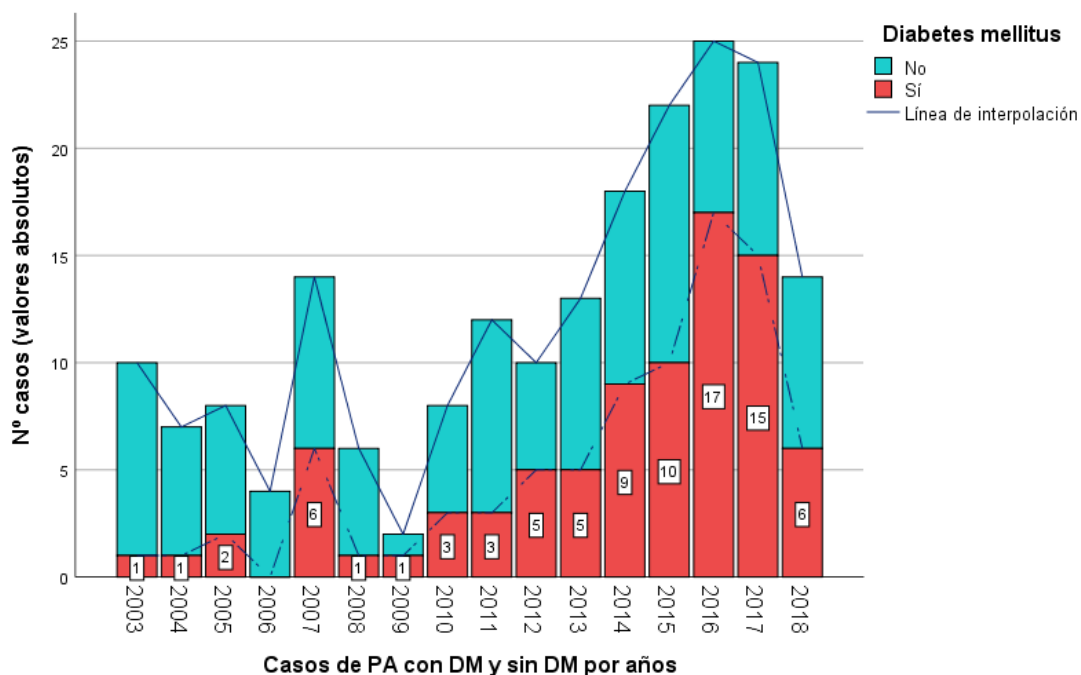


Figura 19. Casos de PA con DM y sin DM por tiempo (años)

En nuestra muestra, el **primer caso** de PA que estaba en tratamiento con IDPP4 fue en el año **2009**. Tomando el año 2009 como referencia, agrupamos en dos períodos de tiempo: de 2003 a 2008 y de 2009 a 2018. Observamos que de 2003 a 2008 hay 11 de 49 casos con DM (22,4%) frente a 74 de 148 (50%) en el periodo 2009 a 2018 siendo significativa la diferencia encontrada ($p=0,001$).

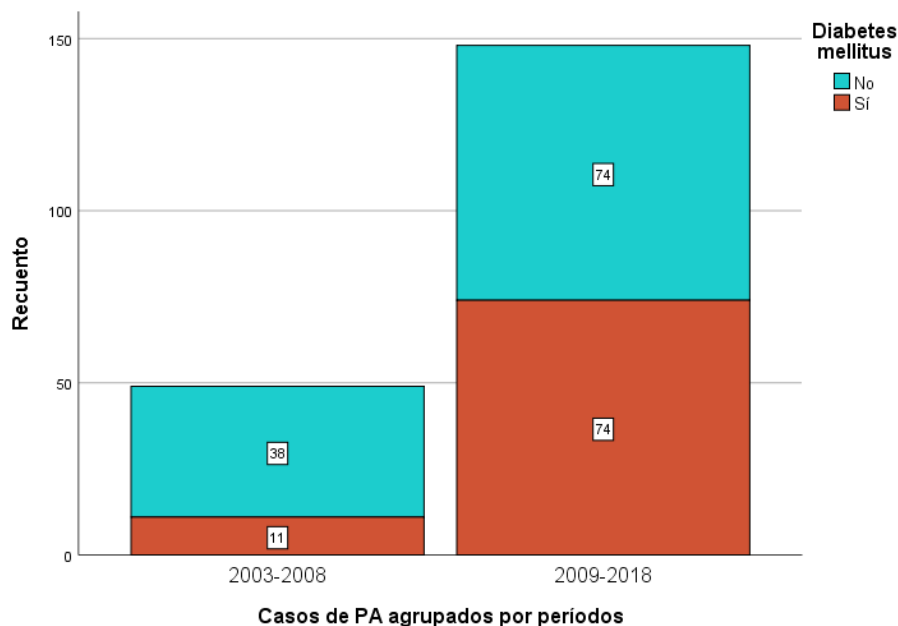


Figura 20. Casos de PA agrupados por períodos (2003-2008 y 2009-2018) y casos de diabetes dentro de cada período de tiempo

1.3.3 Otras patologías en los pacientes con DM

En cuanto a la situación basal, 28 de 85 (32,6%) tenían deterioro cognitivo siendo 33 de 85 (38,45%) dependientes para las ABVD. Respecto a las patologías previas 41 de 86 (47,7 %) tenían antecedentes neurológicos, siendo agrupados en este grupo los antecedentes de ictus, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía y esclerosis lateral amiotrófica. En cuanto a los antecedentes cardiológicos, 33 de 85 (38,4%) presentaban algún tipo de antecedente (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular). Hubo un 15.2% de pacientes con antecedentes oncológicos.

1.3.4 Pruebas complementarias de laboratorio en el grupo DM

Respecto al control glucémico, utilizamos el valor de HbA1c para su evaluación, disponible en 59 de los 86 pacientes (68.60% de los casos de PA con diabetes), siendo la media 7.41% (DE 1.14).

En cuanto a las variables analíticas al diagnóstico hubo presencia de eosinofilia en 38/86 (44,2%). Respecto a la inmunología se estudiaron:

- Antidesmogleina 1: resultando negativos en 59 de 61 casos (96,72%)
- Antidesmogleina 3: negativos en 57/60 (95%)
- Antisustancia intercelular: negativos en 60/62 (96,77%)
- Antimembrana basal: positivos en 38/70 (54,28%)
- AntiBP180: positivos en 40/72 (55,5%), zona gris en 2/70 (2,8%) siendo la media del título de antiBP180, en los casos positivos (n=39), de 60,51UI/ml, DE 40,38, (rango: 11,52-149,32UI/ml)

1.3.5 Abordaje terapéutico del PA en los pacientes con DM y desenlace

Respecto a la hospitalización, hubo 41/86 (47,7 %) pacientes que requirieron ingreso con una media de 9,75 días de hospitalización (DE 6,77).

Respecto a los tratamientos recibidos para el PA hubo 10/84 (11,9%) que solo precisaron tratamiento tópico. De los 74 restantes, 33 (44,59%) precisaron tratamiento en monoterapia; 9 (12,16%) doble terapia y 32 (43,24%) tres o más fármacos. El corticoide sistémico fue el tratamiento más utilizado en 70 de 74 casos (94,5%) seguido de la azatioprina en 27/74 (36,48%), la doxicilina 20/74 (27%) la nicotinamida 12/74 (16,21%) y el metotrexate 8/74 (10,8%). Menos utilizados fueron la dapsona, el rituximab y las inmunoglobulinas intravenosas con solo 2 casos en cada uno de los fármacos (2,7%).

Respecto al desenlace, disponemos del seguimiento en 60 de los 85 casos (71,6%). En ellos, se observó una mejoría o ausencia de lesiones en 47/60 casos (78,3%), una persistencia en 6/60 (10%) y fallecieron 7/60 (11,6%). De los que se curaron conocemos los datos de tiempo hasta curación en 41 de ellos, siendo la media hasta la curación de 12,78 meses (DE 12,248) y un rango de 0 a 51 meses.

La frecuencia de los fármacos sistémicos utilizados es la siguiente:

Fármacos tratamiento PA dentro del grupo con DM	N (% válido)
Corticoides sistémicos	70/74 (94,5%)
Azatioprina	27/74 (36,48%)
Doxiciclina	20/74 (27%)
Nicotinamida	12/74 (16,21%)
Metotrexate	8/74 (10,8%)
Dapsona	2/74 (2,7%)
Rituximab	2/74 (2,7%)
Inmunoglobulinas	2/74 (2,7%)

Tabla 15. Fármacos tratamiento PA dentro del grupo con DM

Características del grupo con DM (N=86)	
Sexo	Hombre= 56/86 (65,1 %) Mujer= 30/86 (34,9%)
Edad al diagnóstico de PA	79,80 años (DE 10,179) Rango 53-97
Tiempo de evolución de la diabetes, n= 78	10,64 años (DE 7) Rango 0-38 años
HbA1c (n=59)	7,41 % (DE 1,14)
Presencia de deterioro cognitivo	28/85(32,6 %)
Dependencia para las ABVD	33/85 (38,4 %)
Antecedentes neurológicos	41/86 (47.7%)
Antecedentes cardiológicos	33/85 (38,8%)
Antecedentes oncológicos	16/86 (18,6 %)
Eosinofilia	38/86 (44,2%)
Antidesmogleina 1	Negativo: 59/61 (96,72%)
Antidesmogleina 3	Negativo: 57/60 (95%)
Antisustancia intercelular	Negativo: 60/62 (96,77%)
Antimembrana basal	Zona gris 2/70 (2,8%) Positivo: 38/70 (54,28%)
AntiBP180	Zona gris 2/72 (2,7%) Positivo: 40/72 (55,5%)
Título antiBP180	62,51UI/ml (DE 40,38)
Hospitalización	41/86 (47,7 %)
Tiempo de hospitalización del primer ingreso	9,75 días (DE 6,77)
Solo tratamiento tópico para PA	10/84 (11,9%)
Tratamientos sistémicos para PA • Sistémico en monoterapia • Sistémico en doble terapia • Sistémico con tres o más fármacos	33/74 (44,6%) 9/74 (12,2%) 32/74 (43,2%)
Desenlace: • Sin lesiones/mejoría • Persistencia de las lesiones	47/53 (88,67%) 6/53 (11,32%)
Desenlace: fallecimiento	7/60 (11,6%)
Tiempo hasta curación (N=41) en meses	12,78 (DE 12,248) Rango 0-51

Tabla 16. Características del grupo con DM

1.3.6 Tratamiento de la DM

A continuación, se muestran los resultados de las variables propias de la DM, dentro del tratamiento farmacológico utilizado para tratar la diabetes mellitus, hubo 2 casos perdidos del sistema. De los 84 restantes, 9 (10,71%) pacientes estaban sin tratamiento farmacológico, solo con recomendaciones higiénico-dietéticas para la DM. Dentro de los 75 que recibían tratamiento farmacológico, 19 (25,3%) lo hacían en monoterapia; 30 (40%) en doble terapia y 26 (34,6%) con tres o más fármacos.

Tratamiento farmacológico para la DM	N (% válido)
Monoterapia	19/75 (25,3%)
Doble terapia	30/75 (40%)
Triple terapia o más fármacos	26/75 (34,7%)

Tabla 17. Tratamiento farmacológico para la DM

De los pacientes que estaban en tratamiento farmacológico para la DM:

- 50/76 (65,78%) estaban solo con fármacos antidiabéticos no insulínicos.
- 26/76 (34,21%) estaban en tratamiento con insulina pudiendo estar además con otros antiadiabéticos no insulínicos: 16/26 (61,53%) solo con insulina basal; 7/26 con insulina bolo-basal (26,9%) y 3/26 (11,53%) con insulina mixta.

Los grupos de fármacos más utilizados fueron la metformina, en 52 de 84 pacientes (61,9%) y los IDPP4 en 52 de 84 pacientes (61,9%). Del total de pacientes con DM, 32 de 84 (38,09%) no estaban en tratamiento con IDPP4.

Antidiabéticos no insulínicos	N (% válido)
Metformina	52/84 (61,9%)
IDPP4	52/84 (61,9%)
Sulfonilureas	15/86 (17,4%)
Glinidas	9/85 (10,6%)
Tiazolidinedionas	1/85 (1,2%)
Acarbosa	0/85
GLP1	2/86 2.3%
ISGLT2	1/86 1,2%

Tabla 18. Antidiabéticos no insulínicos en el grupo con DM

1.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON DM EN TRATAMIENTO CON IDPP4 (GLIPTINAS)

En los siguientes apartados se describen las características de los pacientes con DM en tratamiento con IDPP4. Se expondrá la frecuencia en cuanto a la distribución del tipo de IDPP4 empleado, la relación temporal entre el inicio del IDPP4 y el desarrollo de PA, el número de pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 por año y el desenlace del PA dentro de este grupo. Los datos más relevantes dentro del grupo de los IDPP4 se detallan a continuación.

1.4.1 Características del tratamiento con gliptinas

IDPP4	N (% válido)
Total	52/84 (61,9%)
Tipo de IDPP4:	
– Vildagliptina:	24/52 (46,15%)
– Linagliptina:	18/52 (34,62%)
– Sitagliptina:	9/ 52 (17,31%)
– Saxagliptina:	1/52 (1,92%)
– Alogliptina:	0
Fecha inicio de IDPP4 conocida:	51/52
– Inicio de IDPP4 posterior al dx de PA	2/51 (3,92%)
– Inicio de IDPP4 anterior al dx de PA	49/51 (96,07%)
Tiempo desde inicio de IDPP4 hasta el diagnóstico de PA	22,76 meses (DE 21,925) 0-96meses
Suspensión del IDPP4 tras diagnóstico de PA	33/52 (60,5%)

Tabla 19. Características del tratamiento con gliptinas

Un 61,90% (52/84) de los pacientes con DM estaban en tratamiento con IDPP4. En cuanto al tipo de IDPP4 el 46.15% estaba en tratamiento con vildagliptina (n=24), el 34.62% (n=18) en tratamiento con linagliptina, el 17.31% con sitagliptina (n=9) y el 1.92% (n=1) en tratamiento con saxagliptina, no habiendo ningún paciente en tratamiento con alogliptina en nuestra muestra.

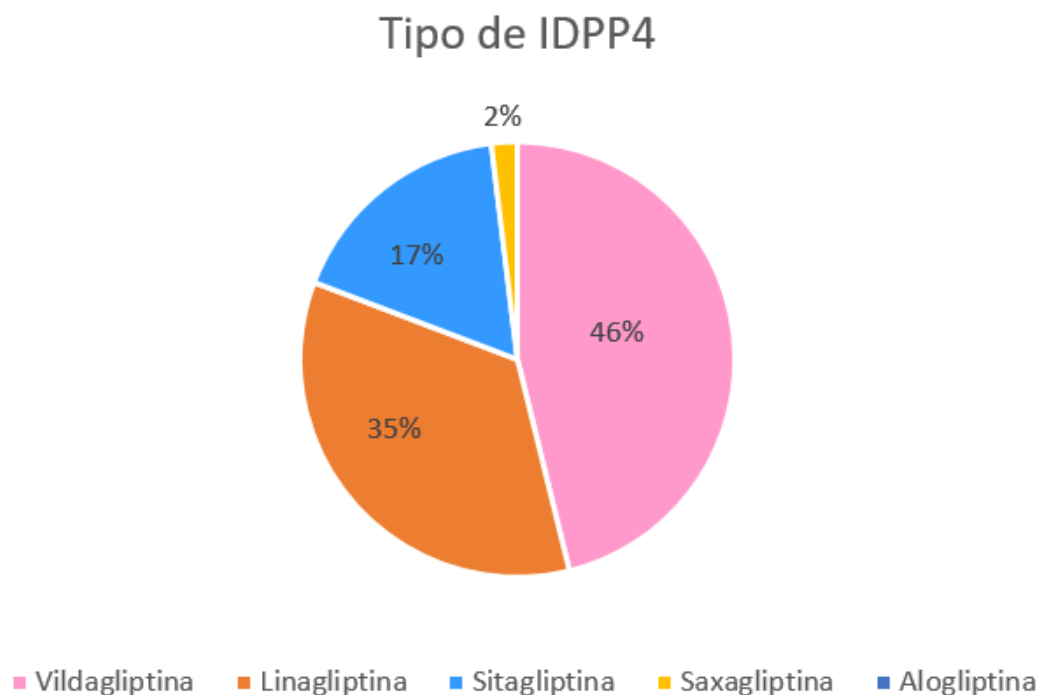


Figura 21. Distribución de frecuencias del tipo de IDPP4

1.4.2 Evolución temporal del tratamiento con IDPP4 por años

A continuación, se expondrá el número de casos con IDPP4, dentro de los pacientes con DM, por año de diagnóstico de PA. Como se mencionaba anteriormente, en nuestra muestra, el primer caso de PA que estaba en tratamiento con IDPP4 fue en el año 2009. A partir de esa fecha el número de pacientes por año con DM tratados con IDPP4 ha oscilado entre el 33% (en 2010 y 2011) y el 89% (en 2014) de los casos de pacientes con PA y DM.

Año de diagnóstico de PA	IDPP4 (n y %)*.*
2003	NA*
2004	NA*
2005	NA*
2006	NA*
2007	0/6
2008	0/1
2009	1/1 (100%)
2010	1/3 (33%)
2011	1/3(33%)
2012	2/5 (40%)
2013	4/5(80%)
2014	8/9(89%)
2015	6/10(60%)
2016	13/17(76%)
2017	12/14(86%)
2018	4/6(66%)
Total	52/84

Tabla 20. Número de pacientes con DM tratados con IDPP4 por año

*NA: No aplica puesto que los IDPP4 cuentan con autorización para su comercialización desde 2007. *.*El denominador hace referencia al total de pacientes con DM por año.

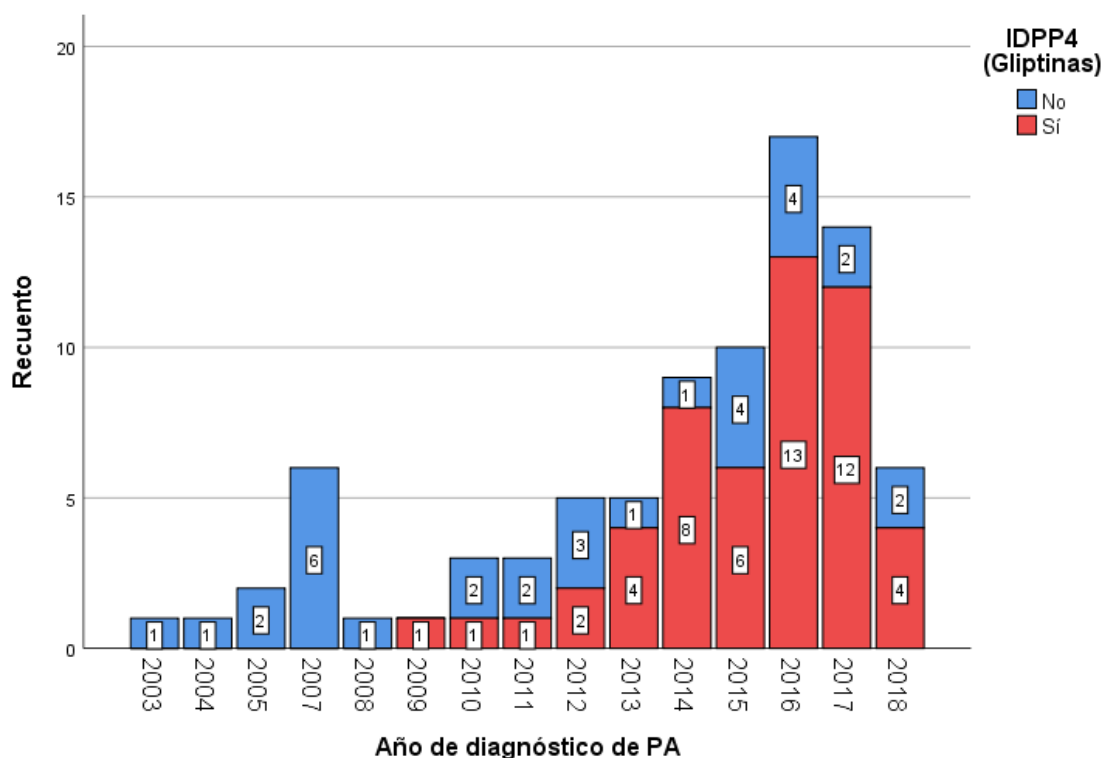


Figura 22. Número de pacientes con DM tratados con IDPP4 por año

Respecto a la evolución a lo largo de los años del diagnóstico de PA anualmente presentada en el *apartado 1.3.2 de Resultados*, si se excluyera a los pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 (n=52), comparando entre los dos períodos de tiempo, se observaría que el número de pacientes con DM en el período de **2003 a 2008** sería de 11 de 49 casos (**22,4%**) y en el período de tiempo de **2009 a 2018** sería de 21 sobre 95 pacientes (**22,2%**), no encontrándose diferencias significativas en cuanto la prevalencia de DM en pacientes con PA entre ambos períodos de tiempo ($p=0,963$).

	Diabetes mellitus excluyendo IDPP4
Año 2003-2008	11/49 (22,4%)
Año 2009-2018	21/95 (22,1%)
Total	32/144 (22,2%)

Tabla 21. Número de pacientes con DM excluyendo tratamiento con IDPP4 por período de tiempo (2003-2008 y 2009-2018)

En la siguiente gráfica se observa el número de casos de PA diagnosticados en cada año que tenían diabetes mellitus en tratamiento o no con IDPP4. Respecto a la tendencia en los casos de DM sin IDPP4 se observa que se mantiene relativamente **constante** mientras que en los casos de DM **con IDPP4** se observa una tendencia temporal **en ascenso**.

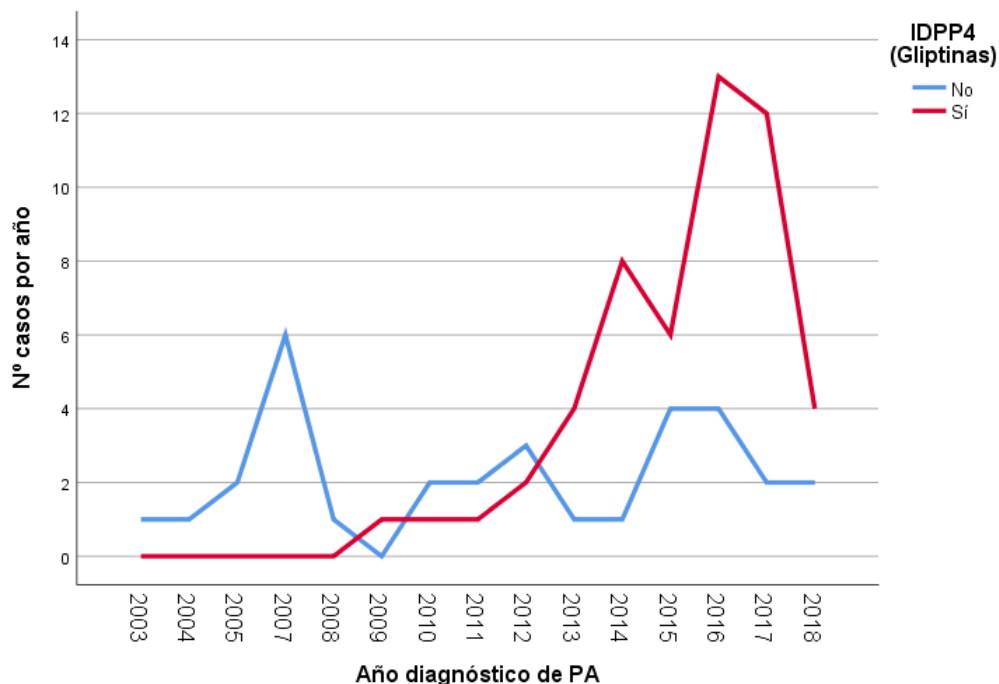


Figura 23. Gráfico de casos de PA con IDPP4 y sin IDPP4 por año

1.4.3 Tiempo desde inicio del IDPP4 hasta desarrollo de PA

De los 51 casos de pacientes con IDPP4 de los que conocemos la fecha de inicio del fármaco (1 caso perdido), hubo 2 casos aislados que habían sido diagnosticados en primer lugar de penfigoide ampolloso y, meses después (4 y 8 meses después respectivamente), habían iniciado el tratamiento con IDPP4. Consideramos que este dato que se observa en nuestra muestra es un valor extremo (*outlier*) que coincide con lo que previsiblemente podría observarse en la población. En la mayoría de los casos (96%) el IDPP4 fue prescrito antes del desarrollo del PA.

Para conocer el tiempo transcurrido desde el inicio del IDPP4 hasta el diagnóstico del penfigoide ampolloso se excluyeron los 2 casos en los que el penfigoide había sido diagnosticado antes y posteriormente se iniciaron los IDPP4. El tiempo transcurrido desde el inicio del IDPP4 hasta el diagnóstico de

penfigoide ampoloso tuvo una media de **22.76 meses** (DE 21,9 meses) y mediana de 15 meses con un rango máximo de 96 meses en 1 de los pacientes. En la siguiente gráfica aparece representada la curva de normalidad de la distribución de frecuencias del tiempo transcurrido en meses desde el inicio de IDPP4 hasta el desarrollo de PA en los 49 casos en los que se inició el IDPP4 antes del diagnóstico de PA.

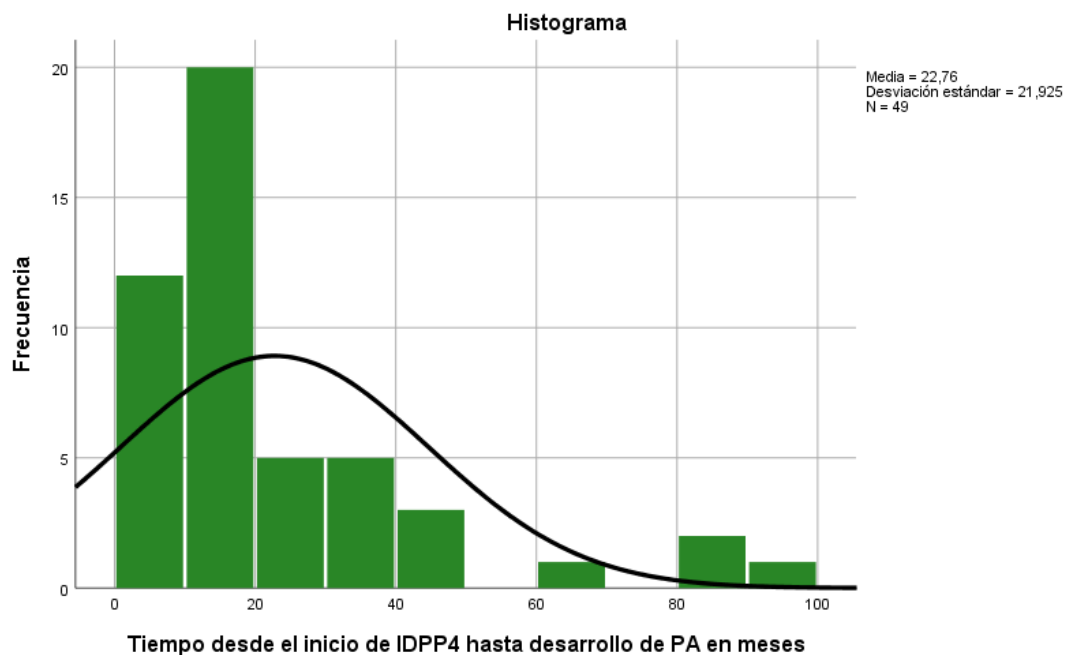


Figura 24. Tiempo desde el inicio de IDPP4 hasta el desarrollo de PA (en meses)

En los primeros 12 meses desde el inicio del IDPP4 desarrollaron PA el 36,73% (n=18) de los 49 pacientes tratados con dicho grupo de fármacos mientras que el 63,27% (n=31) restante lo desarrollaron a partir del año desde el inicio del tratamiento

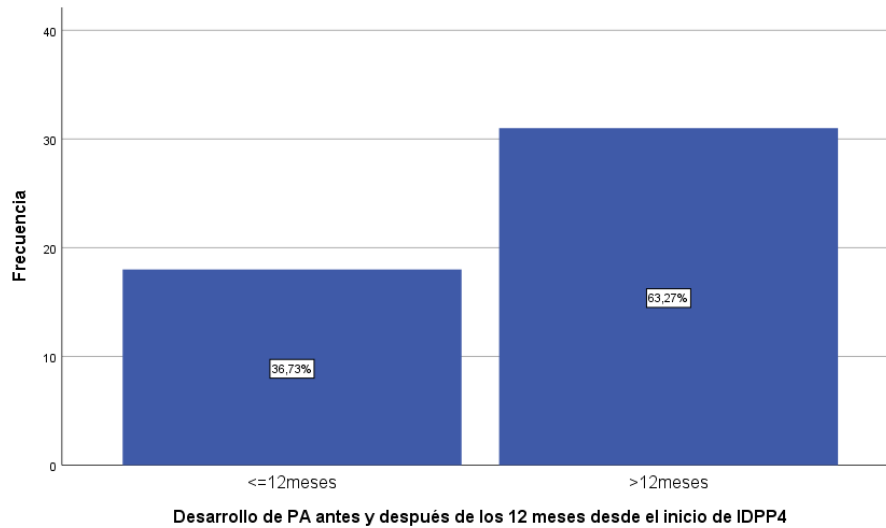


Figura 25. Desarrollo de PA antes y después de los 12 meses de inicio de IDPP4

En los **primeros 24 meses** desde el inicio del IDPP4 desarrollaron PA el 71,4% (n=35) de los pacientes tratados con dicho grupo de fármacos mientras que el 28,6% (n=14) restante lo desarrollaron a partir de los 24 meses desde el inicio del tratamiento.

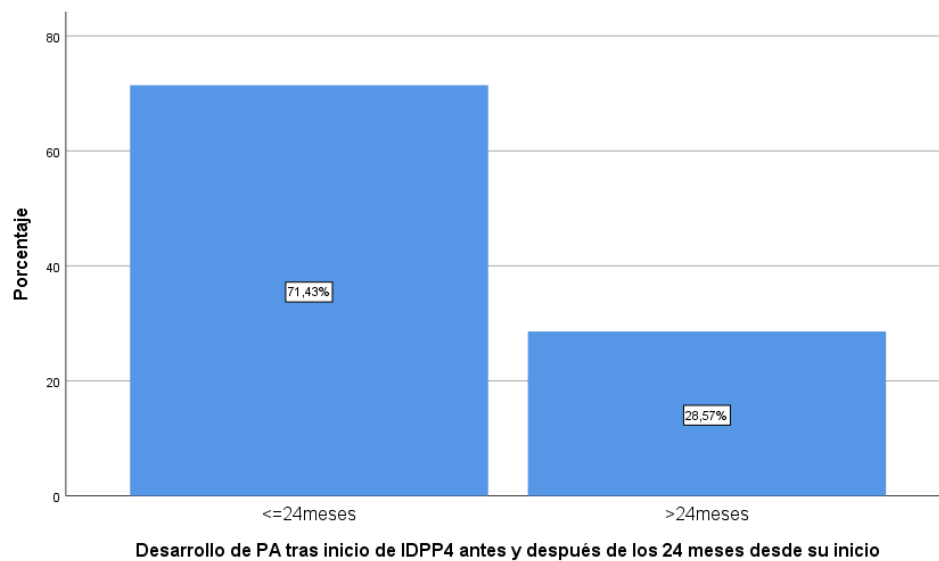


Figura 26. Desarrollo de PA antes y después de los 24 meses de inicio de IDPP4

1.4.4 Desenlace en los pacientes con IDPP4

De los 52 pacientes con IDPP4 en el 63.5% se indicó retirada del fármaco (n=33), no retirándose en el 36.5% de los casos en el momento en que se recogieron los datos de las historias clínicas para su estudio. En la siguiente gráfica se observa el número de casos en los que se retiró el IDPP4 por año de diagnóstico de PA, observándose un aumento en la retirada del IDPP4 en los últimos años, indicándose en el 76,9% de los casos en 2016, en el 83% de los casos en 2017 y en la totalidad de casos en 2018.

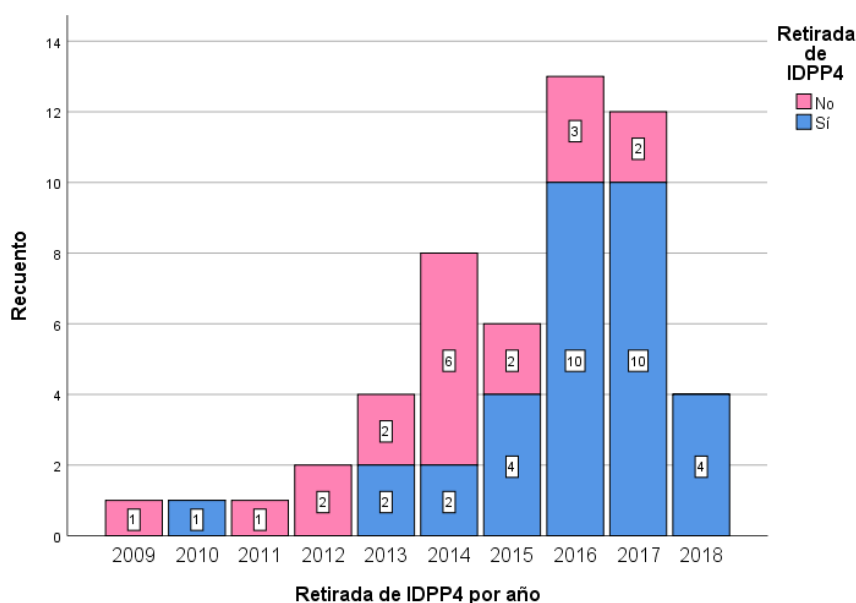


Figura 27. Retirada de IDPP4 por años

Respecto al desenlace de los 33 casos en los que se retira el IDPP4, habiendo 1 caso perdido por el sistema, se dispone de datos de 32 de ellos. Hubo 6 con una pérdida de seguimiento y en los 26 restantes el desenlace fue:

- Sin lesiones/mejoría: 22 de 26 (84,61%)
- Persistencia: 4 de 26 (15,38%)
- Fallecimiento en 0

Respecto al desenlace de los 19 pacientes en los que no se retiró el IDPP4, hubo 6 pérdidas de seguimiento. En los 13 casos restantes el desenlace fue:

- Sin lesiones/mejoría: 11 de 13 (84,61%)
- Persistencia: 0
- Fallecimiento: 2 de 13 (15,38%)

2) COMPARATIVOS

En los siguientes apartados se compara en primer lugar el grupo de PA con diabetes frente a aquellos con PA sin diabetes. A continuación, dentro del grupo con DM, se compara aquellos en tratamiento con IDPP4 frente a aquellos que no estaban en tratamiento con IDPP4.

2.1 Comparación de los pacientes con PA sin diabetes y aquellos con PA con diabetes

Los resultados de los datos comparativos entre los pacientes con PA con diabetes y aquellos con PA sin diabetes se describen a continuación. Tal y como se especificó en la Metodología, se estudia mediante la prueba de X^2 la significación estadística de la relación de presentar o no diabetes con otras variables cualitativas y se compara la media mediante prueba T para variables independientes en las variables cuantitativas. Se utiliza como significación estadística $p < 0.05$.

Variable	Diabetes		Significación
	No (n=112; 56,56%)	Sí (n=86; 43,4%)	
Edad al diagnóstico de PA (años)	79,07 (DE 12,533)	79,8 (DE 10,179)	p=0,661
Sexo: Hombre	52/108 (48,2%)	56/108 (51,8%)	p=<0,001*
Sexo: Mujer	60/90 (66,6%)	30/90 (33,3%)	p=0,016*
Proporción hombres/mujeres dentro del grupo con diabetes	-	56/86 (65,1%) hombres 30/86 (34,88%) mujeres	p=0,007**
Presencia de deterioro cognitivo	34/102 (33,3%)	28/85 (32,94%)	p=0,184
Dependencia para las ABVD	46/104 (44,23%)	33/85 (38,82%)	p=0,293
Antecedentes neurológicos	43/111 (38,73%)	41/86 (47,67%)	p=0,308
Antecedentes cardiológicos	24/112 (21,42%)	33/85 (38,82%)	p=0,008
Antecedentes oncológicos	14/112 (12,5%)	16/86 (18,6%)	p=0,235
Eosinofilia	41/112 (36,6%)	38/86 (44,1%)	p=0,280
Antidesmogleina 1			
• Negativo	62/63 (98,4%)	59/61 (96,7%)	p=0,218
• Zona gris	0	2/61 (3,27%)	
• Positivo	1/63 (1,58%)	0	
AntiBP180			
• Negativo	24/71 (33,8%)	30/70 (42,85%)	p=0,2
• Zona gris	0	2/70 (2,85%)	
• Positivo	47/71 (66,19%)	40/70 (57,14%)	
Título de Ac positivos antiBP180 (UI/ml)	76,26 (DE 61,55) (n=47)	62,51 (DE 40,38) (n=39)	p=0,235
Hospitalización	50/112 (44,64%)	41/86 (47,67%)	p=0,671
Tiempo de hospitalización (días)	12,73 (DE 12,151)	9,75 (DE 6,774)	p=0,169
Solo tratamiento tópico para PA	15/112 (13,39%)	10/84 (11,9%)	p=0,085
Tratamiento con corticoides sistémicos	95/97 (97,9%)	69/74 (93,24%)	p=0,125
Tratamientos sistémicos para PA			
• Sistémico en monoterapia	62/97 (63,9%)	33/74 (44,6%)	p=0,039
• Sistémico en doble terapia	9/97 (9,3%)	9/74 (12,2%)	

• Sistémico en con tres o más	26/97(26,8%)	32/74 (43,2%)	
Desenlace:			
• Sin lesiones/mejoría	76/79 (96,2%)	47/53 (88,67%)	p=0,093
• Persistencia de las lesiones	3/79 (3,79%)	6/53 (11,32%)	
Desenlace: fallecimiento	4/83 (4,8%)	7/60 (11,6%)	p=0,129
Tiempo hasta curación (meses)	N=56 Media: 8,95 (DE 9,92)	N=41 Media: 12,78 (DE 12,24)	p=0,092

Tabla 22. Comparación de los pacientes con PA sin diabetes y aquellos con PA con diabetes y significación estadística mediante χ^2 (variables categóricas) y t de Student (variables cuantitativas). *Comparación mediante prueba binomial respecto a la

población de referencia considerando en mayores de 76 años una prevalencia de DM del 20,7% en varones y del 23,2% en mujeres. **Considerando un ratio del 50% de DM entre hombres y mujeres en población de referencia

Comparando entre pacientes con diabetes y sin diabetes de nuestra muestra, no hubo diferencias en cuanto a la presencia de deterioro cognitivo, dependencia para ABVD, presencia de enfermedades neurológicas, oncológicas, eosinofilia, negatividad o positividad de los distintos anticuerpos estudiados, hospitalización, sólo tratamiento tópico para el PA ni en el desenlace. Tampoco hubo diferencias en el uso de corticoides sistémicos entre ambos grupos. En cuanto al desenlace, de los que fallecieron, hubo 7 con DM (7 de 60 con DM; 11,67%) frente a 4 de 83 sin DM (4,82%), p=0,129. Hubo 47 de 53 pacientes (88,67%) con DM sin lesiones frente a 76 de 79 pacientes (96,2%) sin DM sin lesiones (p=0.093).

A continuación, se exponen con mayor detalle las variables que han resultado con significación estadística:

– Diferencias en cuanto al sexo:

- En los pacientes con diabetes se observó un mayor porcentaje de hombres (56/86; 65%) frente a mujeres (30/86; 35%), alcanzando significación estadística (p=0.007), respecto a la distribución esperable en la población (50%).
- De los 108 varones del total de la muestra con PA, el 56 (51.85%) tenían diabetes. Este porcentaje es significativamente (p<0.001) mayor del esperado entre la población con diabetes de este grupo

etario. En efecto, en la población existe un 13.8% de prevalencia de diabetes conocida en varones en todas las edades o del 20.7% en varones mayores de 76 años [50], por lo que esta diferencia es claramente significativa. De forma paralela, encontramos un porcentaje de mujeres con diabetes mayor al esperado: de las 90 mujeres de la muestra, 30 tenían diabetes (33,3%) frente a 60 que no la tenían, siendo esta cifra mayor ($p=0,016$) a la esperable en la población (13,8% de diabetes o del 23,2% en mujeres mayores de 76 años [50]. Es decir, la prevalencia de diabetes tanto en hombres como en mujeres en nuestra muestra es mayor a la esperable.

- Diferencias en las líneas de tratamiento sistémico para el PA:
 - En cuanto a la necesidad de tratamiento sistémico para el PA, hubo más pacientes con DM que precisaron tratamiento sistémico con tres o más fármacos: 32 de 74 pacientes, es decir, el 43,2% de los pacientes con DM frente al 26,8% de los pacientes sin DM, siendo esta diferencia significativa ($p=0,039$).
- Diferencias en los antecedentes cardiológicos:
 - Se observa que en nuestra muestra dentro del grupo de personas con antecedentes cardiológicos hay más personas con diabetes 33/85 (38,82%) frente a aquellos sin DM 24/112 (21,42%) siendo este hallazgo significativo ($p=0.008$).
 - Dentro del grupo de antecedentes cardiológicos estaban agrupados:
 - Cardiopatía isquémica
 - Insuficiencia cardíaca
 - Fibrilación auricular
 - Otros antecedentes cardiológicos

Cuando se analizan de forma independiente, encontramos que en la categoría de cardiopatía isquémica hubo 19 que tenían diabetes frente a 9 que no tenían diabetes $p=0,009$. Dentro de los que presentaron ICC hubo 12 con diabetes y 6 que no tenían diabetes $p=0,037$. Para la presencia de FA no hubo diferencias significativas ($p=0,730$).

		Diabetes		Significación
		Sí	No	
Cardiopatía isquémica	Sí	19/85 (22,35%)	9/112 (8%)	p=0,009
	No	66/85 (77,64%)	103/112 (91,96%)	

Tabla 23. Relación /comparación antecedente de cardiopatía isquémica y diabetes mediante la prueba de X^2 : recuento y, entre paréntesis los porcentajes

		Diabetes		Significación
		Sí	No	
ICC	Sí	12/86 (13,9%)	6/112 (5,35%)	p=0.037
	No	74/86 (86%)	106/112 (94,64%)	

Tabla 24. Relación /comparación antecedente de insuficiencia cardíaca y diabetes mediante la prueba de X^2 : recuento y, entre paréntesis los porcentajes

En cuanto a la comparación de medias mediante la prueba T para variables cuantitativas independientes no hubo diferencias estadísticamente significativas en:

- La edad al diagnóstico de PA entre el grupo de pacientes con DM y aquellos sin DM de nuestra muestra no resultó presentar diferencias estadísticamente significativas presentando el grupo con DM una edad media al diagnóstico de 79,80 años (DE 10,179) y el grupo sin DM una edad media al diagnóstico de 79,07 años (DE 12,533) (p=0,661) asumiendo varianzas iguales.
- De los que tuvieron antiBP180 positivos, no hubo diferencias en cuanto a la media del título de anticuerpos siendo de 76,26 UI/ml (DE 61,55) en el grupo sin diabetes (n=47) y de 62,51 UI/ml (DE 40,38) en el grupo con diabetes (n=39) (p=0,235) asumiendo varianzas iguales.
- En cuanto al tiempo de hospitalización del primer ingreso no hubo diferencias (p=0.192): 12,86 días de media (DE 12,23) en el grupo sin diabetes (n=50) y 10 días de media (DE 6.67) en el grupo con diabetes (n=39)
- Dentro de los que alcanzaron mejoría/curación del PA, asumiendo varianzas iguales, no hubo diferencias (p=0.092): 8.95 meses de media hasta curación (DE 9,92) en el grupo sin diabetes (n=56) frente a 12,78 meses (DE 12,248) en el grupo con diabetes (n=41).

2.2 Comparación de las características de los pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 respecto a aquellos con DM sin IDPP4s

Comparando entre pacientes con diabetes que tenían tratamiento con IDPP4 y aquellos con diabetes sin tratamiento con IDPP4 de nuestra muestra, no hubo diferencias en cuanto al sexo, antecedentes cardiológicos, oncológicos, eosinofilia, antimembrana basal, hospitalización, tipo de tratamiento recibido para PA y el desenlace.

Respecto al desenlace, dentro de los 7 pacientes con DM que fallecieron, 2 estaban en tratamiento con IDPP4 (28,57%) frente a 5 con DM que no estaban en tratamiento con IDPP4 (71,43%), $p=0,025$. Comparando ambos grupos, no se encontraron diferencias en cuanto a la situación basal (presencia de deterioro cognitivo y/o dependencia para ABVD), antecedentes neurológicos, cardiológicos u oncológicos ni en los tratamientos recibidos para el PA entre los pacientes que fallecieron. Sin embargo, sí hubo diferencias en cuanto a la hospitalización puesto que la totalidad de los 5 pacientes con DM que no tenían tratamiento con IDPP4 y fallecieron habían sido hospitalizados por el proceso de PA. Por contra, ninguno de los 2 pacientes con IDPP4 que fallecieron había sido hospitalizados, sino que habían tenido un manejo ambulatorio sin retirada del IDPP4, ($p=0,008$).

Por sexo, hubo 17 mujeres (58,6% de las mujeres con DM) en tratamiento con IDPP4 frente a 35 hombres (63,6% de los hombres con DM), siendo estas diferencias no significativas ($p=0,653$).

Se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de deterioro cognitivo, dependencia para las ABVD, presencia de enfermedades neurológicas, determinación de anticuerpos antiB180 y título de antiBP180 dentro de los positivos.

Variable	DM en tratamiento con IDPP4		Significación estadística
	No	Sí	
Edad al diagnóstico de PA (años)	82,2 (DE 8,07)	79,20 (DE 10,39)	p=0,166
Sexo			
• Hombre	20/55 (36,36%)	35/55 (63,63%)	p=0,653
• Mujer	12/29 (41,37%)	17/29 (58,62%)	
Presencia de deterioro cognitivo	19/32 (59,37%)	9/52 (17,3%)	p<0,001
Dependencia para las ABVD	18/32 (56,25%)	15/52 (28,84%)	p=0,014
Antecedentes neurológicos	22/32 (68,75%)	19/52 (36,53%)	p=0,004
Antecedentes cardiológicos	14/32 (43,75%)	18/51 (35,29%)	p=0,441
Antecedentes oncológicos	6/32 (18,75%)	10/52 (19,23%)	p=0,957
Eosinofilia	16/32 (50%)	20/52 (38,46%)	p=0,299
Antidesmogleina 1 negativo	19/20 (95%)	39/40 (97,5%)	p=0,611
Antidesmogleina 3 negativo	19/19 (100%)	37/40 (92,5%)	p=0,220
Antisustancia intercelular negativo	15/17 (88,23%)	43/43 (100%)	p=0,022
Antimembrana basal			
• Negativo	10/22 (45%)	19/46 (41,3%)	p= 0,794
• Zona gris	1/22 (4,54%)	1/46 (2,17%)	
• Positivo	11/22 (50%)	26/46 (56,52%)	
AntiBP180			
• Negativo	5/23 (21,73%)	24/47 (51,06%)	p=0,026
• Zona gris	0	2/47 (4,25%)	
• Positivo	18/23 (78,26%)	21/47 (44,68%)	
Título de Ac positivos antiBP180 (UI/ml)	62,92 (DE 40,5) (N=17)	63,22 (DE 41,41) (N=21)	p=0,982
Hospitalización	14/32 (43,75%)	27/52 (51,92%)	p=0,467
Tiempo de hospitalización (días)	11,77 (DE 9,92)	8,78 (4,5)	p=0,195
Solo tratamiento tópico para PA	6/32 (18,75%)	4/50 (8%)	p=0,069
Tratamiento con corticoides sistémicos	26/26 (100%)	41/46 (89,13%)	p=0,081

Tratamiento sistémico para PA:			
• Sistémico en monoterapia	13/26 (50%)	20/46 (43,5%)	P=0,077
• Sistémico con doble terapia	0	8/46 (17,4%)	
• Sistémico con tres o más	13/26 (50%)	18/46 (39,1%)	
Desenlace: sin lesiones/mejoría	13/15 (86,67%)	33/37 (89,18%)	p=0,796
Desenlace: persistencia	2/15 (13,33%)	4/37 (10,81%)	
Desenlace: fallecimiento	5/7 (71,42%)	2/7 (28,57%)	p=0,025
Tiempo hasta curación (meses)	10,78 (DE 1,06)	13,58 (DE 12,8)	p=0,556

Tabla 25. Comparación de los pacientes con PA con DM con y sin tratamiento con IDPP4 y significación estadística mediante la prueba de χ^2 (cualitativas) y prueba T (comparación de medias variables cuantitativas) (*continuación*)

En las siguientes tablas se exploran con mayor detalle las variables que resultaron estadísticamente significativas en relación con la presencia de tratamiento con IDPP4.

Respecto a la presencia o ausencia de deterioro cognitivo hubo diferencias estadísticamente significativas ($p<0.001$) entre tener presencia o ausencia de deterioro cognitivo y estar en tratamiento con IDPP4. Dentro de los pacientes con deterioro cognitivo 9 tenían tratamiento con IDPP4 frente a 19 que no lo tenían. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes sin deterioro cognitivo 43 estaban en tratamiento con IDPP4 frente a 12 que no lo tenían como tratamiento.

		IDPP4		Significación
		Sí	No	
Situación basal (n=84)	Sin deterioro cognitivo	43/52 (82,69%)	12/31 (38,7%)	p<0.001
	Con deterioro cognitivo	9/52 (17,3%)	19/31 (61,29%)	

Tabla 26. Relación /comparación entre deterioro cognitivo y tratamiento con IDPP4 mediante la prueba de χ^2 : recuento y, entre paréntesis los porcentajes

Para contextualizar este dato, se explora la variable presencia o ausencia de deterioro cognitivo en el grupo de pacientes con DM: de los 75 pacientes con DM en tratamiento farmacológico existen diferencias significativas ($p=0.011$) respecto a tener presencia o ausencia de deterioro cognitivo y estar en terapia farmacológica

para la diabetes en monoterapia, doble terapia o triple terapia. De manera que los pacientes con deterioro cognitivo tenían mayor porcentaje de monoterapia que aquellos sin deterioro cognitivo. Por el contrario, se encontraban con frecuencia significativamente menor en tratamiento con doble o triple terapia para la diabetes, como se muestra en la siguiente Tabla.

		Situación basal con/sin deterioro cognitivo		Significación
		Con deterioro cognitivo	Sin deterioro cognitivo	
Tratamiento farmacológico para la DM (n=74)	Monoterapia	11/24 (45,83%)	7/50 (14%)	p=0,011
	Doble terapia	5/24 (20,83%)	25/50 (50%)	
	Tres o más fármacos	8/24 (33,33%)	18/50 (36%)	

Tabla 27. Relación /comparación entre tratamiento farmacológico para la DM y situación basal con/sin deterioro cognitivo mediante la prueba de X²: recuento y, entre paréntesis los porcentajes

Respecto a la presencia o ausencia de enfermedades neurológicas hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.004$) entre tener presencia o ausencia de estas y estar en tratamiento con IDPP4. Dentro de los pacientes con enfermedades neurológicas 19 tenían tratamiento con IDPP4 frente a 22 que no lo tenían. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes sin enfermedades neurológicas, 33 estaban en tratamiento con IDPP4 frente a 10 que no lo estaban. Es decir, significativamente hay mas pacientes en tratamiento con IDPP4 y sin enfermedades neurológicas de base.

		IDPP4		Significación
		Sí	No	
Enfermedades neurológicas	Sí	19/52 (36,5%)	22/32 (68,75%)	p=0,004
	No	33/52 (63,46%)	10/32 (31,25%)	

Tabla 28. Relación /comparación entre enfermedades neurológicas y tratamiento con IDPP4 mediante la prueba de X²: recuento y, entre paréntesis los porcentajes

Respecto a las ABVD hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.014$) entre ser independiente o dependiente para las ABVD y estar en tratamiento con IDPP4. Dentro de los pacientes independientes para las ABVD 37

tenían tratamiento con IDPP4 frente a 13 que no lo tenían. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes dependientes para las ABVD 15 tenían tratamiento con IDPP4 frente a 18 que no. Es decir, significativamente encontramos más pacientes tratados con IDPP4 entre aquellos pacientes con diabetes independientes para la ABVD.

		IDPP4		Significación
		Sí	No	
ABVD	Independiente	37/52 (71,15%)	13/31 (41,93%)	p=0.014
	Dependiente	15/52 (28,84%)	18/31 (58,06%)	

Tabla 29. Relación /comparación entre dependencia para ABVD y tratamiento con IDPP4 mediante la prueba de X^2 : recuento y, entre paréntesis los porcentajes

Para contextualizar este dato, se explora la variable ABVD en el grupo de pacientes con DM: de los 75 pacientes con DM en tratamiento farmacológico existen diferencias significativas ($p=0.037$) respecto a ser dependiente o independiente para las ABVD y estar en terapia farmacológica para la DM en monoterapia, doble terapia o triple terapia. De manera que, los pacientes con diabetes y dependientes para ABVD tienen significativamente mayor porcentaje de monoterapia (26.31%) que aquellos pacientes con diabetes independientes para ABVD (17.39%) y menor de doble o triple terapia, tal y como se muestra en la Tabla 32.

		Dependencia/independencia ABVD		Significación
		Dependiente	Independiente	
Tratamiento farmacológico para la DM (n=74)	Monoterapia	10/38 (26,31%)	8/46 (17,39%)	p=0.037
	Doble terapia	6/38 (15,78%)	24/46 (52,17%)	
	Tres o más fármacos	12/38 (31,57%)	14/46 (30,43%)	

Tabla 30. Relación /comparación entre tratamiento farmacológico para la DM y situación de dependencia/independencia ABVD mediante la prueba de X^2 : recuento y, entre paréntesis los porcentajes

Mediante la prueba T para variables independientes se estudió la relación entre la media de edad y el tratamiento con IDPP4: no hubo diferencias en la edad al diagnóstico de PA ($p=0.166$) entre el grupo de pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 (n=52) media 79,20 (DE 10,38) y el grupo de pacientes con DM sin IDPP4 (n=32), media 82,2 años (DE 8,075).

Mediante la prueba X^2 se estudió la relación entre la presencia/ausencia de antiBP180 y el tratamiento con IDPP4 (ver tabla 25) encontrándose diferencias significativas ($p=0,026$): dentro del grupo en tratamiento con IDPP4 había más casos negativos (24/47; 51,06%) en comparación con los casos negativos del grupo que no estaba en tratamiento con IDPP4 (5/23, 21,73%). Dentro de los casos positivos, no hubo diferencias en cuanto a la media en el título de anticuerpos antiBP180: en el grupo sin IDPP4 ($n=17$) media de 62,92 (DE 40,57) y en el grupo con IDPP4 ($n=21$) media de 63,22 (DE 41,91) ($p=0,982$). Por otro lado, los anticuerpos antisustancia intercelular fueron negativos en 15 de 17 (88,23%) de los pacientes con DM sin tratamiento con IDPP4 mientras que fueron negativos en la totalidad de los casos (43/43) de los pacientes con IDPP4 resultando estadísticamente significativa esta diferencia ($p=0,022$) pero sin claras implicaciones clínicas.

Respecto al desenlace, dentro de los 7 pacientes con DM que fallecieron, 2 estaban en tratamiento con IDPP4 (28,57%) frente a 5 que no lo estaban (71,43%), ($p=0,025$). Comparando ambos grupos, se encontraron diferencias en cuanto a la necesidad de hospitalización observándose que la totalidad de los 5 pacientes con DM que no tenían tratamiento con IDPP4 y fallecieron habían sido hospitalizados por el proceso de PA, mientras que ninguno de los 2 pacientes con IDPP4 que fallecieron habían sido hospitalizados sino que habían tenido un manejo ambulatorio sin retirada del IDPP4, siendo significativa la diferencia en cuanto a hospitalización ($p=0,008$). De los pacientes con IDPP4 ($n=51$, 1 caso perdido), hubo 33 a los que se les retiró el IDPP4: respecto al fallecimiento, entre los que se les retiró el IDPP4 ($n=26$) no hubo ningún fallecimiento frente a los que no se les retiró el IDPP4 ($n=13$) en los que hubo 2 fallecimientos (15,38%), siendo esta diferencia significativa ($p=0,04$).

	Retirada del IDPP4		Significación
	No	Sí	
Sin lesiones/mejoría	11/13 (84,61%)	22/26 (84,61%)	$p=0,168$
Persistencia	0	4/26 (15,38%)	

Tabla 31. Relación /comparación entre retirada del IDPP4 y persistencia o mejoría de las lesiones mediante la prueba de X^2 : recuento y, entre paréntesis los porcentajes

	Retirada del IDPP4		Significación
	No	Sí	
Fallecimiento	2/13 (15,38%)	0/26	$p=0,04$

Tabla 32. Relación /comparación entre retirada del IDPP4 y fallecimiento mediante la prueba de χ^2 : recuento y, entre paréntesis los porcentajes

3) RESULTADOS DESCRIPTIVOS sobre la Dosis Diaria Definida

(DDD) de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad

Autónoma de Madrid

A continuación, se exponen los datos resumidos y tabulados del consumo de DDD de fármacos antidiabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018. Estos datos fueron facilitados para fines de investigación en relación con este proyecto por la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid en mayo 2021 [218] tal y como se expone en el apartado de “Material y Métodos”.

Inhibidores de IDPP4 (solos)	DDD en 2018
Sitagliptina	4.688.131
Vildagliptina	1.461.992
Saxagliptina	241.122
Linagliptina	5.176.410
Alogliptina	146.972
Total	11.714.627

Tabla 33. DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 solos, adaptado de los datos facilitados sobre DDD de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad Autónoma de Madrid [218]

Inhibidores de IDPP4 en combinación con metformina	DDD en 2018
Metformina + Sitagliptina	12.622.624
Metformina + vildagliptina	9.009.510
Metformina + Saxagliptina	336.448
Metformina + Linagliptina	2.266.080
Metformina + Alogliptina	405.804
Total	24.640.466

Tabla 34. DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 combinados con metformina, adaptado de los datos facilitados sobre DDD de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad Autónoma de Madrid [218]

Inhibidores de IDPP4 solos y en combinación con metformina	DDD en 2018
Sitagliptina (sola y con metformina)	17.310.755
Vildagliptina (sola y con metformina)	10.471.502
Linagliptina (sola y con metformina)	7.442.490
Saxagliptina (sola y con metformina)	577.570
Alogliptina (sola y con metformina)	552.776
Total	36.355.093

Tabla 35. DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 solos y combinados con metformina agrupados según el tipo de IDPP4, adaptado de los datos facilitados sobre DDD de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad Autónoma de Madrid [\[218\]](#)

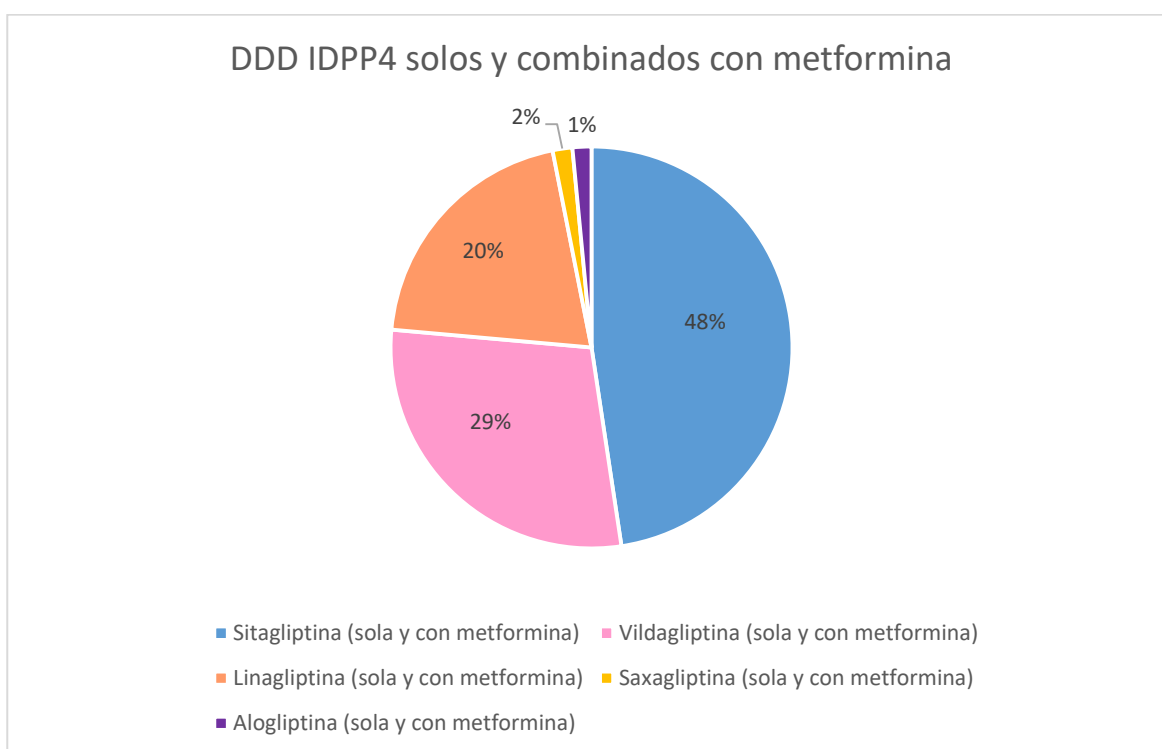


Figura 28. Porcentaje de DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 solos y combinados con metformina agrupados según el tipo de IDPP4, adaptado de los datos facilitados sobre DDD de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad Autónoma de Madrid [\[218\]](#)

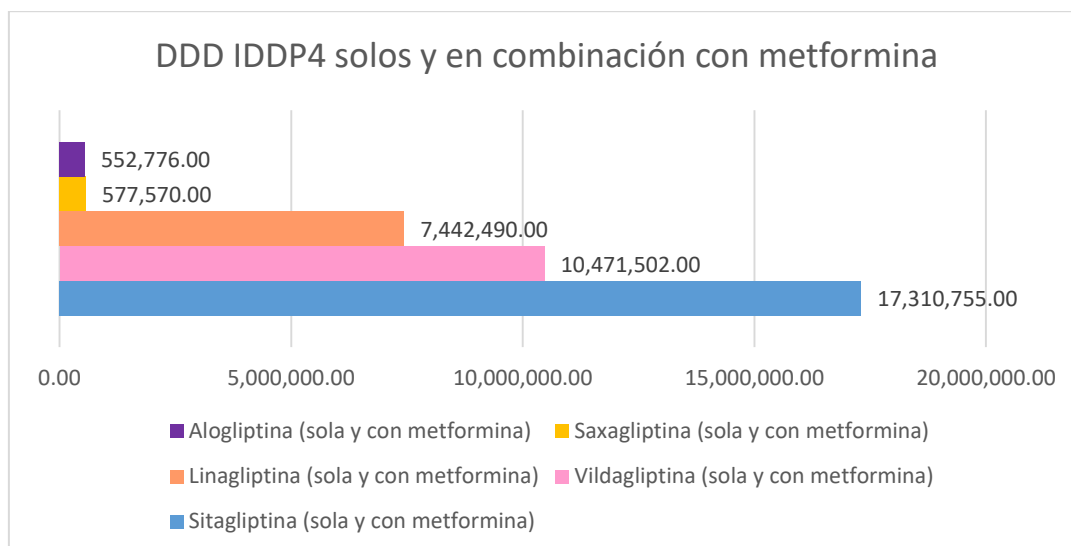


Figura 29. Gráfico de barras con los valores absolutos de DDD en 2018 de inhibidores de IDPP4 solos y combinados con metformina agrupados según el tipo de IDPP4, adaptado de los datos facilitados sobre DDD de antidiabéticos en 2018 en la Comunidad Autónoma de Madrid [\[218\]](#)

4) PRUEBA BINOMIAL, COMPARACIÓN DE FRECUENCIAS

Se ha utilizado la prueba binomial para comparar las frecuencias observadas de diabetes mellitus, tratamiento con IDPP4 y tipo de IDPP4 en nuestra muestra con respecto a la frecuencia conocida en la población de referencia.

3.1 Contraste de frecuencia de diabetes mellitus en nuestra muestra de penfigoide ampolloso respecto a la población de referencia.

Tal y como se menciona en el apartado de “Material y Métodos”, para conocer la frecuencia esperada de diabetes mellitus en nuestra población (Comunidad Autónoma de Madrid), España, se utilizaron los siguientes datos reportados en la literatura:

Por un lado, basándonos en los resultados del *Di@bet.es Study* [50] se estima que la prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo en España es del 13.8% (IC 95% 12,8- 14,7). Por grupos de edad y sexo, en mayores de 76 años en este estudio se observó que había un 16.7% (IC 95%, 11,4-22,0) de hombres con diabetes no conocida y un 20.7% (IC 15.0-26.4) de diabetes conocida en hombres. Por otro lado, la prevalencia de diabetes no conocida en mujeres mayores de 76 años era de 18,1% (IC 95% 13.3-22.9) y de 23.2% (IC 95% 17.9-28.4) de diabetes conocida. Teniendo en cuenta estos datos, la prevalencia conjunta de diabetes conocida en hombres y mujeres mayores de 76 años en el *Di@bet.es Study* es de 21.95%.

En la Comunidad de Madrid, basándonos en el estudio *PREDIMERC 2015* [51], se estima que la prevalencia de DM conocida en la población del grupo de mayor edad estudiado, de 70 a 74 años, alcanza el 17,7% (IC 95% 12,6-22,8), siendo del 18,4% (IC 95% 9,7-27,2) en hombres y del 17,1% (IC 95% 8,3-25,9) en mujeres [51].

La proporción observada de diabetes en nuestra muestra de pacientes con PA es de 86 pacientes del total de 198 (43,43%) frente a la proporción esperada de 22% – si se compara con los datos del *Di@bet.es Study* [50] para el grupo de mayores de 76 años - o del 18% – si se compara con los datos del *PREDIMERC 2015* [51] para el grupo de mayor edad estudiado (de 70 a 74 años) -, diferencia con

significación estadística en ambos casos ($p < 0,001$). Si se hace la comparación estratificando por grupos de edad (≤ 75 años vs > 75 años), la prevalencia de diabetes en nuestra muestra es del 40,7% (22/54) en el grupo de edad menor o igual a 75 años y del 44,4% (64/144) en el grupo de más de 75 años, sin diferencia significativa entre ambos grupos de edad ($p = 0,640$).

3.2 Contraste de frecuencia de diabetes mellitus en tratamiento con IDPP4 de nuestra muestra respecto a los datos en la población de referencia.

Como se detalla en el apartado de Metodología, para conocer la frecuencia esperada de tratamiento con IDPP4 en nuestra población (Comunidad de Madrid) se tuvieron en cuenta:

- La información obtenida del último informe de la *“Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el período 2000-2014”* [215] publicado por la AEMPS en septiembre de 2015. En dicho informe, utilizando como medida la DHD se observa que en 2014 la DHD de antidiabéticos (insulina y no insulínicos) era de 69.9 DHD, siendo 3.5 DHD el empleo de IDPP4 en monoterapia y de 10 DHD la combinación de metformina e IDPP4. Por tanto, teniendo en cuenta la prescripción de IDPP4 en monoterapia y en combinación con metformina en 2014 hubo 13.5 DHD lo que supone una proporción de 0.19 (19%).
- Los datos de consumo de DDD de fármacos antidiabéticos (insulinas y fármacos no insulínicos) de la Comunidad Autónoma de Madrid de los años 2018 [218]. En este caso, la proporción observada era del 0.25 (25%).

Es decir, en estos casos la proporción observada en la literatura era de 0.19 **(19%)** (*“Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el período 2000-2014”* de la AEMPS [215]) o del 0.25 **(25%)** (datos facilitados por la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid [218]).

En nuestra muestra, de los 85 pacientes con diabetes mellitus de los que conocemos el tratamiento para la diabetes (perdidos n=1), 52/84 estaban en tratamiento con IDPP4 frente a 33 que no lo estaban, siendo la proporción observada en la muestra de 0.61 **(61%)** frente a la proporción esperada de 0.25 (25%), diferencia con significación estadística ($p < 0,001$).

Variable	Proporción en nuestro estudio	Proporción en la población	Significación
DM	43,43%	18-22%	$p < 0.001$
IDPP4	61%	19-25%	$p < 0.001$

Tabla 36. Contraste de frecuencia de DM y de utilización de IDPP4 en nuestro estudio respecto a la población de referencia mediante la prueba binomial

3.3 Contraste de frecuencia del tipo de IDPP4 de nuestra muestra respecto a los datos en la población de referencia.

Los tres fármacos IDPP4 que con más frecuencia se encontraron en nuestra muestra fueron la vildagliptina, la linagliptina y la sitagliptina solos o en combinación con metformina. Para cada uno de estos tres fármacos, ya fuera solo o combinado con metformina, se realizó la prueba binomial.

Los datos de la población de referencia fueron, nuevamente y como se especificaba en “*Material y métodos*”, los proporcionados por la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid sobre el consumo de DDD de fármacos IDPP4 de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018 [218].

Vildagliptina

Respecto a vildagliptina, sola o en combinación con metformina la proporción observada en la población (Comunidad de Madrid en el año 2018) era de 0,29 (28,8%)

En nuestra muestra, de los 52 pacientes con IDPP4, 24 estaban en tratamiento con vildagliptina, sola o en combinación con metformina, siendo, por tanto, la proporción observada en la muestra de 0.46 (46%) frente a la proporción esperada

de 0.29 (28,8%), se observa un mayor número respecto a lo esperado, siendo esta una diferencia con significación estadística ($p=0.006$).

Linagliptina

Respecto a linagliptina, sola o en combinación con metformina la proporción observada en la población era de 0,20 (20,47%).

En nuestra muestra, de los 52 pacientes con IDPP4, 18 estaban en tratamiento con linagliptina, sola o en combinación con metformina, siendo, por tanto, la proporción observada en la muestra de 0.3 (30%) frente a la proporción esperada de 0.2 (20%), se observa un mayor número respecto a lo esperado siendo esta una diferencia con significación estadística ($p=0,01$).

Sitagliptina

Respecto a sitagliptina, sola o en combinación con metformina la proporción observada en la población era de 0,48 (47,6%).

En nuestra muestra, de los 52 pacientes con IDPP4, 9 estaban en tratamiento con sitagliptina, sola o en combinación con metformina, siendo, por tanto, la proporción observada en la muestra de 0.17 (17%) frente a la proporción esperada de 0.48 (47,6%), se observa un menor número respecto a lo esperado siendo esta una diferencia con significación estadística ($p<0.001$).

Tipo IDPP4	Proporción en nuestro estudio	Proporción en la población	Significación
Vildagliptina	46%	28,8%	$p=0,006$
Linagliptina	30%	20,47%	$p=0,01$
Sitagliptina	17%	47,6%	$p<0,001$

Tabla 37. Contraste de frecuencia por tipo de IDPP4 (solo o en combinación con metformina) en nuestro estudio respecto a la población de referencia mediante la prueba binomial

DISCUSIÓN

Entre los pacientes con penfigoide ampolloso de nuestro estudio, se observa que la prevalencia de pacientes con **diabetes mellitus**, así como el tratamiento con **IDPP4** es **mayor a la esperada** en la población general de individuos con DM. Igualmente, se ha estudiado la evolución temporal de los casos de PA en la población atendida en el HGUGM en los últimos años, descrito sus características demográficas, clínicas y analíticas, así como realizado la comparación de las características de los pacientes con PA con diabetes y aquellos sin diabetes. Dentro del grupo con diabetes, se han descrito las características propias de aquellos que estaban en tratamiento con IDPP4 comparándolos con aquellos que no estaban en tratamiento con IDPP4. Por último, se han contrastado los datos de diabetes e IDPP4 de nuestra muestra respecto a los datos en la población de referencia.

Nuestro planteamiento inicial partía de la siguiente suposición y es que, si el PA, la DM y el tratamiento con IDPP4 no tuvieran ningún tipo de relación podríamos esperar observar en nuestra muestra de pacientes con PA la misma distribución en cuanto a DM y tratamiento con IDPP4 que se observa en la población general de referencia y que se mencionaba en el apartado de “Material y Métodos”.

Sin embargo, al revisar la literatura presentada en el apartado de “Introducción”, nos planteamos la hipótesis de que existe una **posible relación** entre la aparición del penfigoide ampolloso en pacientes con diabetes mellitus con el tratamiento con IDPP4. Como se adelantaba en el apartado de “Material y Métodos”, suponiendo que dicha relación existiese, en una muestra de pacientes con penfigoide ampolloso como es la nuestra, dentro de los pacientes que además tengan diabetes mellitus, el porcentaje de los mismos en tratamiento con IDPP4 sería mayor que el porcentaje poblacional de pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con IDPP4.

Basándonos en lo previo, al realizar el análisis exploratorio de la distribución de dichos datos en nuestra muestra, se observa que existe **una distorsión** en cuanto a cómo se distribuyen los datos en nuestra muestra respecto a lo esperable.

En cuanto a los datos obtenidos del análisis, en nuestra muestra de pacientes con penfigoide ampolloso, el 43% (86/198) tenían diabetes mellitus tipo 2. De los pacientes con DM2 el 61% estaban en tratamiento con IDPP4 (52/84). En la población de referencia, el porcentaje de DM conocida es del 22% si tenemos en cuenta el grupo de mayor edad que es el que más se asemeja a la edad media de los pacientes de nuestra muestra [50] y, dentro del porcentaje de personas con DM, el 19% están en tratamiento con IDPP4 [215].

Esta distorsión de los datos observados en la muestra frente a los esperados permite plantearnos las siguientes preguntas: ¿El penfigoide ampolloso y la diabetes mellitus tipo 2 se encuentran relacionados? ¿El mediador que los relaciona son los IDPP4 o dicha relación podría ser debida a algún otro motivo?

Evolución temporal de los casos de PA

Paralelamente a lo que a nivel nacional e internacional se iba reportando en distintas publicaciones sobre el posible aumento de casos de penfigoide ampolloso [1-3][25][33][36-37][39][42-44], en nuestro hospital, el HGUGM, también se iba observando dicha tendencia, pasando de haber una media de 9-10 casos anualmente de PA a duplicar dicha cifra a partir del año 2014 con un máximo de 25 y 24 casos anuales en los años 2016 y 2017. En aquel momento, es cuando en nuestro grupo de trabajo nos planteamos la necesidad de explorar dirigidamente esta situación para estudiar el posible aumento de los casos de PA en nuestro hospital y si en esta situación se observaba también un aumento de los casos de pacientes con PA en tratamiento con IDPP4.

Revisando la literatura, a partir de 2011 empieza a observarse un creciente interés por el hecho de que un grupo farmacológico utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus, las gliptinas o IDPP4, pudiera ser un **posible desencadenante** del PA. Inicialmente, las publicaciones son en forma de reporte de casos clínicos (*Skandalis y colaboradores* en 2011, publicado en 2012 [25]), y mencionan los IDPP4 como posibles desencadenantes en el desarrollo de PA. A partir de ese momento, la literatura científica al respecto empieza a aflorar, publicándose estudios de casos-controles basados en bases de datos de Farmacovigilancia, estudios de casos-controles y finalmente estudios de cohortes poblacional [36-37][39][42-44].

Ya en 2018, se exploran otro tipo de variables como en el estudio de casos-controles de *Kridin K. y Bergman R* [36], en el que analizan el papel independiente del uso de **metformina**, no asociándose su uso con el riesgo de PA ni en el análisis univariante (OR, 0.83; 95% CI, 0.50-1.37), ni en el análisis multivariante ajustado por patologías neurológicas (OR ajustado OR, 0.83; 95% CI, 0.51-1.38), concluyendo que la exposición a IDPP4 está asociada con un riesgo aumentado de PA (OR ajustado, 3.16) observándose además que ese aumento del riesgo asociado a IDPP4 es sobre todo a expensas de **vildagliptina y linagliptina**, como también orientan los datos obtenidos en nuestro estudio.

Centrándonos de nuevo en nuestro estudio, al revisar, dentro de los casos de PA que se diagnosticaban en cada año, el número de casos de DM durante el período de tiempo de 2003 a 2008, se observa que dicho número ha ido aumentando. Se observa en 2003 el menor número de casos con DM dentro de los PA que fueron diagnosticados, con solo un caso de DM dentro de los 10 PA (10%). En el extremo contrario, tenemos el año 2016 en el que hubo el mayor número de casos de pacientes con DM dentro de los diagnosticados de PA con 17 casos del total de 25 (68%).

Como se menciona en “Resultados”, en nuestra muestra, el primer caso de PA que estaba en tratamiento con IDPP4 fue en el año 2009. Si se toma dicho año como referencia y se agrupa en dos períodos, uno anterior, de 2003 a 2008 y otro posterior, de 2009 a 2018, se observa que de 2003 a 2008 hay 11 de 49 casos con DM (22,4%) frente a los 74 de 148 (50%) presentes en el periodo de 2009 a 2018 siendo dicha diferencia significativa ($p=0,001$). Es decir, el porcentaje de pacientes diagnosticados de PA con diabetes es más del doble en el periodo 2009-2018 respecto al período 2003-2008.

Nuevamente, tomando como diferencia el año 2009, se observa que a partir de esa fecha el número de pacientes por año con DM tratados con IDPP4 ha oscilado entre el 33% (en 2010 y 2011) y un máximo del 89% (en 2014) de los casos de pacientes con PA y DM.

En base a la revisión realizada a lo largo de este trabajo, si consideramos que el tratamiento con IDPP4 de la DM es probablemente un factor desencadenante del desarrollo de PA y se excluyera de nuestra muestra a los pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 ($n=52$), se observaría que el número de pacientes con DM en el período de 2003 a 2008 sería de 11 de 49 casos (22,4%) y en el período de

tiempo de 2009 a 2018 sería de 21 sobre 95 pacientes (22,2%), no encontrándose diferencias significativas ($p=0,963$) en cuanto a la prevalencia de diabetes a lo largo de los dos períodos de tiempo si quedasen excluidos aquellos pacientes con DM tratados con IDPP4 y siendo esta proporción similar al porcentaje de DM reportado en el *Di@bet.es Study* (21,95%) para mayores de 76 años [51]. Por consiguiente, parece que el aumento en la incidencia de diabetes en los pacientes con PA de nuestra muestra se asocia a un incremento en el uso de inhibidores DPP4.

En línea con nuestros resultados, en 2018 *Fania L. y colaboradores* [308] publican en el *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* una carta al editor en la que revisan la prevalencia de DM entre los pacientes diagnosticados de PA y de pénfigo en su institución, siendo esta una institución de referencia nacional en Italia. Estudian la prevalencia agrupada en 3 períodos de tiempo: 2001 a 2006, 2007 a 2011 y 2012 a 2016, teniendo en cuenta que el primer IDPP4 aprobado por la EMA fue en 2007. Observan que la prevalencia de DM en PA en el primer período es del 13,2% ($n=402$), en el segundo del 20,2% ($n=535$) y del 25,2% ($n=656$) en el último período estudiado. Comparándola frente a la prevalencia de DM en pénfigo en el primer período no hay diferencias, encontrándose diferencias significativas en los siguientes dos períodos de tiempo ($p<0,001$).

A raíz de dicha carta al editor, *Gravani A y colaboradores* [309] publican en 2018 otra carta al editor en la misma revista científica en la que revisan retrospectivamente la prevalencia de DM y el tratamiento con IDPP4 entre los pacientes diagnosticados con PA de 2005 a 2016 en su hospital. De 130 pacientes con PA, había 67 (51,5%) con DM2, estando 53 de ellos (79%) en tratamiento con IDPP4. En dicho estudio, la prevalencia de pacientes con DM2 dentro de los pacientes diagnosticados de PA en cada año va aumentando a partir de 2010, siendo esta la fecha en la que los primeros casos de PA asociado a IDPP4 habían sido observados y publicados posteriormente [25] y el año en el que tienen el primer caso de tratamiento con IDPP4 en un paciente con PA en su centro. La prevalencia de DM entre los PA pasa del 21,4% de 2005 a 2009 hasta el 59,8% de 2010 a 2016 ($p<0,05$). Por otro lado, el número de pacientes con PA sin DM permanece constante ($p=0,137$) y el número de pacientes con DM2 y PA que no estaban en tratamiento con IDPP4 también ($p=0,885$). Concluyen que sus datos junto con el resto de literatura revisada asociaban el aumento en la prevalencia de DM2 entre los pacientes diagnosticados de PA con el aumento en el uso de IDPP4.

Estos datos revisados en la literatura se sitúan en línea con nuestros resultados en los que se observa una prevalencia del 22,4% de DM2 en PA de 2003 a 2008 y un aumento de la misma al 50% de DM2 en PA de 2009 a 2018 ($p=0,001$). Igualmente, en nuestros datos el 61,9% de los pacientes con DM2 y PA están en tratamiento con IDPP4, siendo el 79% de los casos observados por *Gravani A y colaboradores* [309]. En nuestro estudio, excluyendo los casos en tratamiento con IDPP4, se observaría una prevalencia de DM estable de 2003 a 2008 (22,4%) y entre 2009 y 2018 (22,2%) ($p=0,963$) similar a la descrita por estos autores.

Características de los pacientes con PA

El penfigoide ampolloso se considera una enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune característica de población anciana, especialmente a partir de los 70 años, oscilando la edad de presentación entre los 66 y 83 años [243]. Su incidencia va aumentando exponencialmente con la edad hasta los 190-312 casos por millón por año en mayores de 80 años [243-248]. En términos globales se observa una predominancia de mujeres respecto a hombres con un ratio entre 1.04 y 5.1 de casos en mujeres respecto a hombre como señalan *Kridin y Ludwig* en su revisión de 2018 [243], sin embargo, otros estudios consideran que la incidencia es mayor en mujeres hasta los 75 años, pasando a partir de esa edad a ser superior en hombres [244][255].

En nuestra muestra hubo más casos de hombres ($n=108$) que de mujeres ($n=90$) sin encontrarse diferencias significativas en su proporción ($p=0,227$). Categorizando por grupos de edad, con edad menor o igual a 75 años hubo 34 hombres (62,9%) frente a 20 mujeres (37%), sin diferencias significativas ($p=0,076$). En el grupo de edad mayor a 75 años hubo 74 hombres (51,3%) frente a 70 mujeres (48,6%) ($p=0,803$). En este sentido, se observa que en nuestra muestra en el grupo de edad mayor a 75 años se acortan las diferencias entre el número absoluto de hombres y mujeres con PA respecto al grupo de menor edad.

Respecto a la edad al diagnóstico de penfigoide ampolloso ($n=197$, 1 valor perdido) en nuestro estudio tuvo una media de 79.38 años y una mediana de 81.74 años (DE: ± 11.54 años) rango de 44-102 años. Este dato es concordante con la literatura en la cual se describe la edad media al diagnóstico en los 80 años [284].

En el artículo de revisión de Kridin y Ludwig [243] se describe una prevalencia de comorbilidades neurológicas entre los pacientes con PA entre el 28 al 56%. En línea con estos datos, en nuestro estudio se observa que un 42,6% tenían antecedentes neurológicos. En cuanto a la situación basal, un 31,3% de los pacientes de nuestro estudio tenían deterioro cognitivo y un 40,5% eran dependientes para las actividades básicas de la vida diaria.

Respecto al tratamiento, hubo 25 que solo precisaron tratamiento con corticoterapia tópica. De los 171 que además de corticoides tópicos necesitaron tratamiento sistémico para el PA disponemos de los siguientes datos: el tratamiento sistémico más utilizado fue la corticoterapia sistémica (95,9%) seguido de la azatioprina (29,8%), la doxiciclina (14,6%), la nicotinamida (9,9%) y el metotrexate (8%). En 6 casos hubo que tratar con dapsona, en 2 con Rituximab y en 2 con inmunoglobulinas iv. Estos datos reflejan las recomendaciones en cuanto al tratamiento del PA de las guías clínicas a este respecto en las que se recomiendan distintos tratamientos como primera o segunda línea en función de la gravedad del cuadro de PA [256][282].

En primera línea terapéutica se recomienda el tratamiento tópico con corticoides de alta potencia (crema de clobetasol al 0.05%) a dosis de 10-30gramos/día en caso de PA con gravedad leve a moderada y el corticoide sistémico (prednisona a dosis de 0.5-1mg/kg/día vía oral) como primera línea de tratamiento en casos moderados a graves.

Como segunda línea de tratamiento encontramos la doxiciclina (100mg/día vo) y la dapsona (100mg/día vía oral, en España comercializada como medicación extranjera) en casos leves a moderados. En casos moderados a graves se recomienda metotrexato (15mg/semana vía oral), la azatioprina 0.5-2mg/kg/día vía oral y el micofenolato de mofetilo (35-45mg/kg/día vía oral). Tanto las inmunoglobulinas intravenosas (400mg/kg/día durante 5 días consecutivos, iv) como el rituximab (1gramo el día 1 y el día 14) así como el omalizumab (300mg cada 2-4 semanas sc) se reservan para casos graves.

Características de los pacientes con diabetes mellitus

En nuestra muestra con PA, si categorizamos por sexo dentro de los pacientes con DM, había más porcentaje de DM tanto en hombres como en mujeres de lo que cabría esperar si comparásemos con la población de referencia: de los 108 hombres de la muestra, 56 tenían DM, es decir, un 51,85% mientras que en la población hay un 13,8% de prevalencia de diabetes conocida en todas las edades o del 20,7% para hombres mayores de 76 años ($p < 0,001$) [50]. Por otro lado, de las 90 mujeres de la muestra, 30 tenían diabetes (33,3%), siendo esta cifra mayor a la esperable en la población cuya frecuencia de DM es del 13,8% o del 23,2% en mujeres mayores de 76 años ($p = 0,016$) [50]. Es decir, en los pacientes con PA de nuestro estudio, encontramos mayor prevalencia de diabetes tanto en hombres como en mujeres, siendo mucho más notable en los varones. Algunos estudios señalan que a partir de los 75 años la incidencia de PA pasa a ser mayor en hombres que en mujeres [244][255]. En nuestra muestra global la edad media fue de 79 años tanto en DM como en no DM, habiendo un número mayor de hombres que de mujeres pudiendo ser uno de los motivos de esta distribución el hecho de que a partir de los 75 años el PA sea más frecuente en hombres [244][246][255].

Como mencionábamos, en el estudio *Di@betes Study*, la prevalencia de diabetes conocida en mayores de 76 años es del 20,7% en hombres (IC 95%, 15-26,4) y del 23,2 % en mujeres (IC 95%, 17,9-28,4) [50]. En la Comunidad de Madrid en base al estudio PREDIMERC 2015 [51] se estima que la prevalencia de DM conocida en la población del grupo de mayor edad, de 70 a 74 años, alcanza el 17,7% [51]. En nuestra muestra, la prevalencia de diabetes conocida es de 0.43 (43%) frente a la proporción esperada de 0.22 (22%) utilizando los datos del *Di@bet.es Study* [50] para el grupo de mayores de 76 años o del 0.18 (18%) utilizando los datos del PREDIMERC 2015 [51] para el grupo de mayor edad estudiado (de 70 a 74 años), diferencia con significación estadística en ambos casos ($p < 0,001$). Contrastando con la literatura, estos datos son similares a los reportados en un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Universitario de la Princesa (Madrid), en el cual se seleccionaron todos los casos de PA diagnosticados en dicho centro ($n = 89$) entre enero de 2007 y octubre de 2017. De ellos, 39 (43,8%) tenían diabetes mellitus tipo 2 [310]. En otro estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital General Universitario de Valencia (Valencia, España), se observa en su

muestra de 70 pacientes diagnosticados de PA entre octubre de 2015 y octubre de 2018 que el 50% tenían DM [311].

En base a la literatura, los IDPP4 están asociados con un aumento de la incidencia de PA [1-4], puesto que los IDPP4 son fármacos cuya indicación terapéutica es la diabetes mellitus tipo 2, este aumento en la proporción de sujetos con diabetes mellitus en nuestra muestra respecto a la población podría explicarse, al menos parcialmente, por el hecho de que había un total de 52 sujetos en tratamiento con IDPP4, es decir, un 60,4% de los pacientes DM de la muestra. Recientemente, en 2023, ha sido publicada por *Guo W y colaboradores* una revisión sistemática en cuanto a la prevalencia de DM en PA en ausencia de tratamiento con IDPP4 [312] observándose en los estudios incluidos una prevalencia agregada de DM en pacientes con PA del 20% (IC 95% 14-26%, $p < 0.01$), excluyendo a aquellos en tratamiento con IDPP4. Respecto a nuestros datos, si excluimos aquellos pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 ($n=52$) nos quedaríamos con una muestra total de 146 pacientes con PA, en lugar de 198, de los cuales, tendríamos 32 pacientes con DM (al haber excluido a los 52 en tratamiento con IDPP4) correspondiendo estos 32 de 146 con un 21,91% de pacientes con DM y PA en ausencia de tratamiento con IDPP4. Datos similares a los nuestros aparecen publicados en el estudio de *Varpuluoma y colaboradores* en el cual, el porcentaje de pacientes con PA que tenían DM2 fue del 19,6% [313] obteniéndose los datos del registro nacional de Finlandia ($n=3397$ con PA) y excluyéndose los pacientes en tratamiento crónico con IDPP4, metformina e insulina. En el estudio de *Guo W y colaboradores* [312] los datos fueron comparados con el grupo control (sin PA) de la misma población en la que había una prevalencia de DM del 13%. Teniendo en cuenta estos datos, concluyen que es más frecuente entre los pacientes con PA tener diabetes en comparación con la población de referencia (OR 2,10 IC 95%, 1,22-3,60, $p=0.01$). Sin embargo, creemos que sería importante ajustar la prevalencia de DM por grupo de edad puesto que, como hemos expuesto anteriormente, esta aumenta con la edad [50][51] llegando a ser mayor del 21,95% en mayores de 76 años como señala el estudio *Di@bet.es Study* [50]. En esta línea creemos importante diseñar estudios poblacionales, prospectivos y de casos controles en los que se estudie la prevalencia de DM en pacientes con PA respecto al grupo control especificando si estaban o no en tratamiento con IDPP4.

Respecto al tratamiento sistémico recibido para el PA, hubo más pacientes con DM que precisaron tratamiento sistémico con tres o más fármacos. En total, 32 de los 74 pacientes con DM, es decir, el 43,2%, necesitaron tratamiento sistémico con tres o más fármacos frente al 26,8% de los pacientes sin DM, siendo esta diferencia significativa ($p=0,039$). En base al algoritmo terapéutico expuesto en la *Figura 15* y adaptado de [282], la necesidad de tratamiento sistémico con tres o más fármacos sería considerados casos graves de PA. Es decir, la condición de tener diabetes podría suponer una mayor gravedad del PA y un tratamiento más intensivo para su resolución.

Respecto al desenlace, dentro de los 7 pacientes con DM que fallecieron, 2 estaban en tratamiento con IDPP4 (28,57%) frente a 5 que no lo estaban (71,43%), $p=0,025$. Comparando ambos grupos, se encontraron diferencias en cuanto a la necesidad de hospitalización observándose que la totalidad de los 5 pacientes con DM que no tenían tratamiento con IDPP4 y fallecieron habían sido hospitalizados por el proceso de PA, mientras que ninguno de los 2 pacientes con IDPP4 que fallecieron habían sido hospitalizados sino que habían tenido un manejo ambulatorio sin retirada del IDPP4, siendo significativa la diferencia en cuanto a hospitalización ($p=0,008$) y en cuanto al fallecimiento en los pacientes con IDPP4 (15,38%) a los que no se les retiró el fármaco ($p=0,04$). Deben ser consideradas las posibles limitaciones que supone hacer una comparación dentro de este subgrupo debido al pequeño tamaño muestral del mismo. En cualquier caso, el hecho de que los 5 pacientes con DM sin IDPP4 que fallecieron fueran hospitalizados nos puede hacer suponer que probablemente presentaban *a priori* mayor gravedad en conjunto del cuadro de PA, motivo por el cual precisaron ingreso hospitalario.

Características de los pacientes con IDPP4

En nuestro estudio se encontraron diferencias en cuanto a la situación basal, dependencia para las ABVD, presencia de enfermedades neurológicas y positividad de los antiBP180 de los pacientes con DM en tratamiento con IDPP4 y los pacientes con DM que no estaban en tratamiento con IDPP4. No se encontraron diferencias en cuanto a la edad del diagnóstico de PA en el grupo de DM con IDPP4 frente a los DM sin IDPP4 ni en cuanto al sexo.

Tal y como menciona *Tasanen K. y colaboradores* en su revisión de 2019 [43] en algunos estudios se sugiere que el penfigoide ampolloso asociado a toma de IDPP4 es más frecuente en hombres y con una edad superior a los 80 años [2][36] pero hoy en día estas diferencias no se han observado en todos los estudios [42][295]. En nuestra muestra, no hubo diferencias en cuanto al tratamiento con IDPP4 y el sexo, habiendo 17 mujeres (58,6% de las mujeres con DM) en tratamiento con IDPP4 frente a 35 hombres (63,6% de los hombres con DM), siendo estas diferencias no significativas ($p=0,653$). Contrastando con los estudios anteriormente mencionados, en el estudio de *Reolid y colaboradores* [310] hubo 15 hombres (53,6%) con PA e IDPP4 y en el de *Magdaleno-Tapia y colaboradores* se describen 19 hombres (61,3%) con IDPP4 [311].

Los pacientes con DM que tenían deterioro cognitivo estaban en tratamiento antidiabético un 45% en monoterapia (11/24), un 20% (5/24) en doble terapia y un 33% (8/24) con tres o más fármacos. Los pacientes con DM sin deterioro cognitivo estaban un 14% en monoterapia, un 50% (25/50) en doble terapia y un 36% (18/50) con tres o más fármacos. Estas diferencias fueron significativas entre ambos grupos ($p=0.011$). Explorando el porcentaje de DM con IDPP4 y sin IDPP4 en función de si tenían o no deterioro cognitivo, observamos en nuestra muestra que sin deterioro cognitivo hay un 78% (43/55) en tratamiento con IDPP4 frente a un 32% (9/28) con deterioro cognitivo en tratamiento con IDPP4 siendo estas diferencias significativas ($p<0.001$). Estos resultados, *a priori*, llamarían nuestra atención puesto que los IDPP4 se consideran fármacos seguros y recomendados en pacientes frágiles como podrían ser aquellos con deterioro cognitivo, sin embargo, estos mismos resultados estarían en línea con las recomendaciones en cuanto al tratamiento antidiabético en pacientes frágiles en los que se busca una menor intensificación del tratamiento antidiabético y unos objetivos de control glucémico más laxos frente a pacientes sin dicha situación de fragilidad pudiendo ser este el motivo por el cual en nuestro estudio se observó un bajo número de pacientes con deterioro cognitivo en tratamiento con IDPP4 [20-24]. En línea con lo anteriormente expuesto, en el estudio de *Molist-Brunet N. y colaboradores* publicado en 2020 [314] se revisaron los datos de prescripción de tratamientos para la DM2 en 210 pacientes ancianos frágiles que habían ingresado en geriatría de un único hospital secundario durante el período de estudio (criterios de inclusión: edad mayor o igual a 85 años, y/o presencia de deterioro cognitivo y/o presencia de enfermedades crónicas avanzadas). Dentro del

tratamiento para la diabetes de este grupo de pacientes ancianos frágiles hubo un 5,7% con IDPP4.

Por otro lado, el hecho de que dentro de los 85 sujetos con DM de la muestra de los que conocemos su tratamiento para la DM, 52 estuvieran con IDPP4 frente a 33 que no lo estaban difiere de lo reportado en la literatura en cuanto al tratamiento esperado con IDPP4: en este sentido, la proporción esperada de tratamiento con IDPP4 es del 19-25% en población general de DM2 [215][218], mientras que en nuestro estudio la proporción observada fue del 61% siendo esta diferencia significativa ($p < 0,001$). De igual forma, si centrásemos el análisis de prescripción de IDPP4 en personas de edad avanzada (edad igual o mayor a 75 años) a nivel poblacional, encontramos en el estudio de *Mata-Cases M. y colaboradores* publicado en 2021 [315], que, basados en la base de datos SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) de Cataluña, (España), de 373.185 pacientes con DM2, 138.374 tenían edad igual o mayor a 75 años y que de ellos el 16,1% estaba en tratamiento con IDPP4.

Volviendo al porcentaje encontrado de prescripción de IDPP4 en nuestro estudio (61%) se observa que se trata de un porcentaje parecido al reportado en la literatura por *Reolid y colaboradores* [310] en el cual de 39 pacientes con PA y DM 2, 28 de los 39 (71.8%) estaban en tratamiento con gliptinas. Igualmente, en el estudio de *Magdaleno-Tapial y colaboradores* [311] de los 35 sujetos con DM y PA 31 (el 88,5%) estaban en tratamiento con IDPP4. Todo ello apoya nuestra hipótesis de que la prevalencia de DM y de tratamiento con IDPP4 en una muestra con PA como es la nuestra estaría aumentada respecto a la población general.

En el presente estudio, de los 52 pacientes que estaban en tratamiento con IDPP4 había 37 que también estaban en tratamiento combinado con metformina (71,1%). Estos hallazgos son similares a los reportados en la literatura [36]. El contexto se debe tener en cuenta a este respecto es el hecho de que las guías de práctica clínica respecto al tratamiento de la DM recomendaban el tratamiento de inicio en monoterapia con metformina añadiéndose fármacos en doble y triple terapia pero manteniendo, generalmente como base, el tratamiento con metformina [20][23]. En práctica clínica esto es así salvo contraindicación para el uso de metformina por presencia de enfermedad renal (evitar su inicio con $FG < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y suspender con $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en pacientes que ya estaban en tratamiento) y/o intolerancia digestiva, generalmente aparición de diarrea. Existen estudios como

el de *Kridin y Bergman* en 2018 [36] en los cuáles el uso de metformina no se asoció con el riesgo de PA ni en el análisis univariante (OR, 0.83; 95% CI, 0.50-1.37), ni en el análisis multivariante ajustado por patologías neurológicas (OR ajustado OR, 0.83; 95% CI, 0.51-1.38), concluyendo que la exposición a IDPP4 estaba asociada con un riesgo aumentado de PA (OR ajustado, 3.16) independientemente del tratamiento con metformina. Igualmente, en la revisión de *Verdeyden y colaboradores* [281] acerca de los fármacos asociados al desarrollo de PA no se señala la metformina dentro de los posibles fármacos relacionados en la literatura con el desarrollo de PA.

En nuestra muestra, el tiempo transcurrido desde el inicio del IDPP4 hasta el desarrollo de PA fue de una media de 22,76 meses (DE 21,9 meses) con una mediana de 15 meses y rango entre 1 a 96 meses. El 71% de los casos se desarrollaron en los primeros 24 meses desde el inicio del fármaco. Los datos reportados en la literatura a este respecto son heterogéneos describiendo períodos de latencia con una media de 10,4 meses en el estudio de *Kridin y Bergman* [36], de 14,8 meses (IQ 6-26,7 meses) en el estudio de *Plaquetvent y colaboradores* de 2019 [316] y de 10+/-2 meses en el estudio prospectivo de *Lambadiari y colaboradores* de 2021 [317]. Según la revisión de la literatura mencionada en el artículo de *Wu y colaboradores* [318], el período de latencia se sitúa entre 5 meses a 4 años, en dicho estudio taiwanés con una n=44 pacientes con PA e IDPP4, se observa una latencia media de 30 meses con un mínimo de 73 días y un máximo de 6.2 años desde el inicio de IDPP4 hasta el desarrollo del PA. Es importante en este sentido destacar que, aunque un amplio porcentaje de los casos aparecen en los primeros años desde el inicio del IDPP4, en otros casos, su desarrollo puede ocurrir años después siendo necesario considerar la retirada del IDPP4 tal y como recomiendan las guías [284].

Primer autor	N	Latencia desde inicio de IDPP4 hasta desarrollo PA
Bené y col. [37]	42	Media 10 meses (rango 8-37meses)
García y col. [39]	113	Media de 6-19 meses
Schaffer y col. [1]	9	Rango de 5 meses a 4 años
Benzaquen y col. [2]	28	Media de 8.2 meses (rango de 10 días a 3 años)
Reolid y col. [310]	28	Media 11 meses (rango de 2 a 59 meses)
Magdaleno y col. [311]	31	Mediana 27,5 meses
Plauevent y col. [316]	108	Media de 14, 8 meses (IQ 6-26,7)
Lambadiari y col. [317]	52	Media 10 meses (+/-2 meses)
Sun y col. [44]	114	Media 9 meses (rango 0.5-59 meses)
Wu y col [318]	44	Media de 30meses (rango de 73 días a 6,2 años)

Tabla 38. Latencia desde inicio de IDPP4 hasta desarrollo PA

En este estudio se retiró el IDPP4 en un 63,5% de los casos (n=33). Actualmente, en la práctica clínica habitual en las consultas de Dermatología se recomienda retirar el IDPP4 en todos los casos de PA pero, al ser nuestro estudio un trabajo retrospectivo, en el momento en que algunos de los primeros pacientes fueron diagnosticados y tratados no existía la recomendación de suspender el IDPP4 del tratamiento puesto que no estaba tan clara su posible implicación en el desarrollo de PA; recordemos que el primer artículo con una serie de casos fue publicado en 2012 por *Skandalis* [25]. Tal y como reflejan nuestros resultados, el número de IDPP4 retirados fue creciendo a lo largo de los años coincidiendo con las recomendaciones que iban apareciendo en cuanto al manejo de estos casos de PA asociados a IDPP4 [2][36].

Respecto al desenlace de los pacientes con IDPP4, en los que no hubo una pérdida de seguimiento (hubo 12 pérdidas de seguimiento, 6 en cada grupo) y, por tanto, tenemos datos del desenlace, al comparar a aquellos a los que se le retiró el IDPP4 (n=26) con los que no se les retiró (n=13) no se observaron diferencias significativas (p=0,168) en cuanto a la mejoría o ausencia de lesiones y la retirada del fármaco habiendo un 84,61% (22/26) de mejoría en el grupo al que se le retiró frente a un 100% (11/11) del grupo al que no se le retiró. Se debe tener en cuenta que en ambos casos recibieron el tratamiento adecuado conforme a la gravedad del cuadro en base a las guías clínicas [282][284]. Respecto al fallecimiento, el desenlace sí fue distinto respecto a la retirada o no del IDPP4. Entre los que se les

retiró el IDPP4 (n=26) no hubo ningún fallecimiento mientras que entre los que no se les retiró el IDPP4 (n=13) hubo 2 fallecimientos (15,38%), siendo esta diferencia significativa (p=0,04).

En línea con lo mencionado, *Kridin y Bergman* [36] describen la retirada del IDPP4 en el 53% de sus pacientes (n=19) presentando una remisión completa sin tratamiento adicional en el 32% de ellos (n=6) y remisión completa con mínimo tratamiento en el 47% (n=9) presentando solo una remisión parcial un 16% (n=3) y habiendo 1 paciente con recaídas múltiples durante el seguimiento. Dentro del grupo a los que no se les retiró el IDPP4 (N=13) el 23% (n=3) lograron una remisión completa sin tratamiento y el 31% (n=4) con mínimo tratamiento, hubo 8 fallecimientos entre los 2 meses y 4.9 años posteriores al diagnóstico de PA en este subgrupo. En el estudio de *Benzaquen y colaboradores* [2] se suspendió el IDPP4 en 19 casos obteniéndose una remisión completa en el 58% (n=11) y parcial en el 37% (n=7), persistiendo enfermedad moderada en el caso restante. En los 9 casos en los que no suspendió el IDPP4 hubo 3 muertes de causas desconocidas (33%), 1 recaída (11%), 4 remisiones parciales (45%) y 1 remisión completa (11%).

Recientemente, en el estudio publicado por *Martín-Enguix D y colaboradores* [319] se observó que, de los 29 pacientes con PA e IDPP4 que había, en 19 se había retirado el IDPP4, teniendo una buena evolución clínica del PA 18 de los 19 (94,73%), presentando solo uno de ellos una mala evolución clínica (6,3%) a pesar de la retirada del IDPP4. En contraposición, se observó una mala evolución clínica en 10 de los 10 (100%) a los que no se les había retirado el IDPP4. En este estudio se asociaba la retirada del IDPP4 con una mejor evolución clínica del PA (p=0,001).

En nuestro estudio, la vildagliptina y la linagliptina fueron los IDPP4 más frecuentes seguidos de la sitagliptina, a pesar de ser la sitagliptina, sola o en combinación con metformina, el IDPP4 más prescrito en nuestro entorno [215][218]. Al no disponer de grupo control en el diseño de nuestro estudio no podemos establecer el riesgo de desarrollar PA en relación con cada tipo de IDPP4, debiendo apoyarnos en los datos de otros estudios de la literatura diseñados a este respecto [2][36][37][39][42][316]. En este sentido, los odds ratio ajustados (OR) para el desarrollo de PA asociado a gliptinas fueron: OR 2,64 (IC 95% 1,19-5,85) p=0,02 (*Benzaquen y col.* [2]); OR 3,2 (IC 95% 1,9-5,4) p=<0,001 (*Kridin y Bergman* [36]); OR 1,7 (1,4-2,0) p<0.0001 (*Plaquetvent y col.* [316]). Respecto al OR ajustado por tipo de gliptina destacan:

- Vildagliptina: OR 3,57 (IC 95% 1,07-11,84) $p=0.04$ (Benzaquen y col. [2]); OR 10,7 (IC 5,1-22,4) $p < 0.001$ (Kridin y Bergman [36]); OR 8,66 (IC 95% 4,06-18,50) Varpuluoma y col. [42] y OR 4,4 (IC 95% 3,5-5,7) $p < 0.0001$ (Plaquest y col. [316])
- Linagliptina: OR 6,7 (2,2-19,7) $p < 0.001$ (Kridin y Bergman [36])
- Sitagliptina: Kridin y Bergman [36] reportan OR de 0,43 (0,18-1,05) $p=0,07$; Varpuluoma y col. [42] OR 1,36 IC 95% 0,93-1,99) y Plaquest y col. [316] OR de 1,0 (0,7-1,3) $p=1$.

Otros autores utilizan otro tipo de fórmulas estadísticas reportando Bené y. col [37] un ROR (*reported odds ratio*) de 67,6 (IC 95% 47,1-96,9) para el riesgo de PA asociado a gliptinas siendo el ROR de 225,3 (IC 95% 148-340,9) para vildagliptina, ROR 17,0 (IC 95% 8,9-32,5) para sitagliptina y ROR de 16,5 (IC 95% 2,3-19,1) para Saxagliptina. García y col. [39] describen un PRR (*proportional reporting ratios*) para PA y gliptinas de 85,98 (IC 95% 70,98-104,15) para vildagliptina; 4,55 (3,32-6,24) para sitagliptina, 8,36 (3,14-22,28) para saxagliptina y 24,32 (14,11-41,92) para linagliptina.

El mecanismo por el cual el IDPP4 se relaciona con el desarrollo de PA como posible desencadenante no se conoce con exactitud, tampoco se conoce exactamente por qué su desarrollo está más asociado con vildagliptina y linagliptina que con otros IDPP4 como la sitagliptina. Cabría señalar que la vildagliptina y linagliptina son menos selectivos por DPP4 que la sitagliptina que es altamente selectiva por DPP4; la vildagliptina presenta también selectividad por DPP8 y DPP9 cuya acción no es del todo conocida [161].

La reactividad frente a múltiples epítomos de BP180 probablemente tenga un rol en la patogénesis del PA asociado a IDPP4 [293]. Una hipótesis en la patogénesis del PA asociado a gliptinas es que la inhibición de DPP4 en las células T tenga efectos sobre el propio sistema inmune [45]: la enzima DPP4 se expresa en las células T CD4(+) y CD8(+) del sistema inmune, células B, macrófagos, células dendríticas y células NK pudiendo su inhibición mediante IDPP4, conducir a situaciones de pérdida de tolerancia inmunológica frente a determinados antígenos como BP180 y BP230 [293]. Igualmente, algunos efectos de IDPP4 en la actividad biológica o en el metabolismo de BP180 podrían estar implicados en su patogénesis: tal y como mencionan Chouchane y colaboradores en su estudio [320] cabría señalar que la enzima DPP4 se expresa en la superficie celular de forma ubicua y actúa en

la transformación de plasminógeno en plasmina la cual escinde el BP180. Con el uso de IDPP4, se bloquea dicha transformación a plasmina, quedando inhibida la escisión de BP180 por plasmina, pudiendo este hecho conducir a una exposición de nuevos epítomos. Esta situación de exposición de nuevos epítomos podría conducir a la ruptura de la tolerancia inmunitaria hacia BP180 siendo reconocidos los distintos epítomos, en el caso del PA asociado a IDPP4 sobre todo de localización medial, por anticuerpos antiBP180 [293][322]. Una posible explicación en el desarrollo de autoanticuerpos frente a distintos antígenos en el PA es la del “*epitope-spreading phenomena*” o “*fenómeno de propagación de epítomos*” que expone Tasanen en su revisión [43]. La respuesta inmune puede ser dirigida frente a un epítomo diana pero, debido a la activación de la respuesta inflamatoria y el daño tisular consecuente, es posible que acaben exponiéndose otros componentes proteicos, inicialmente ocultos, conduciendo, en un segundo tiempo a la producción de autoanticuerpos debido al “*fenómeno de propagación de epítomos*” [321]. En el caso del PA asociado a IDPP4 la actividad de los anticuerpos frente a anti-BP180 NC16A podría ser secundaria más que un fenómeno primario debido a dicho fenómeno de propagación de epítomos [43] habiéndose descrito casos en los que inicialmente los autoanticuerpos son negativos frente a anti-BP180-NC16A y positivos frente a otros dominios de anti-BP180 positivizándose un tiempo después frente a NC16A [322]. En el caso de PA asociado a IDPP4 la mayor parte de los anticuerpos IgG reaccionan frente a epítomos en la porción medial del dominio extracelular de BP180 incluyendo LAD-1 y el dominio C-Terminal y no tan frecuentemente frente al dominio yuxtamembranoso NC16A probablemente por dicho fenómeno [293].

Los anticuerpos antisustancia intercelular fueron negativos en 15 de 17 (88,23%) de los pacientes con DM sin tratamiento con IDPP4 mientras que fueron negativos en la totalidad de los casos (43/43) de los pacientes con IDPP4 resultando estadísticamente significativa esta diferencia ($p=0,022$). pero probablemente con escasa implicación clínica puesto que solo hubo en total 2 casos positivos dentro del grupo de DM suponiendo, por tanto, un pequeño número de los mismos.

En nuestro estudio si se compara la positividad de los anticuerpos frente a antiBP180 entre el grupo sin DM y el grupo con DM se observa que no existen diferencias en dicha positividad de anticuerpos antiBP180 en el grupo sin DM ($n=47$) frente al grupo con PA con DM ($n=40$), ($p=0,2$), no existiendo tampoco diferencias en cuanto al título de anticuerpos positivos en el primer grupo 76,26 UI/ml (DE 61,55)

frente al segundo 62,51 UI/ml (DE 40,38), ($p=0,235$). Si se compara dentro del grupo de DM aquellos sin IDPP4 y aquellos en tratamiento con IDPP4 se encuentran diferencias significativas: en el grupo tratado con IDPP4 hubo 24 de 47 casos negativos, es decir, un 51%, frente a los 5 de 23 casos negativos (21,73%) dentro del grupo sin IDPP4, siendo esta diferencia significativa ($p=0,026$). En los casos que fueron positivos, los títulos de anticuerpos no presentan diferencias significativas: la media en el grupo de DM sin IDPP4 ($n=17$) es de 62,92 UI/ml (DE 40,57) y en el grupo con IDPP4 ($n=21$) la media es de 63,22 UI/ml (DE 41,91), ($p=0,982$). Estos hallazgos son concordantes con los reportados en otros estudios como el estudio prospectivo realizado por el grupo italiano de *Salemme y colaboradores* en 2022 [293] en el que se observan varios hallazgos interesantes a este respecto:

- Por un lado, que la reactividad de IgG frente a NC16A de BP180 es menor en los casos asociados a IDPP4 ($n=37/60$, 62%) que en los casos de PA idiopático ($n=40/44$ 91%) ($p<0.001$). Igualmente, la reactividad de IgG frente a BP230 es menor en los casos en tratamiento con IDPP4 ($n=12/57$, 21%) frente a los casos de PA idiopático ($n=23/44$ 52%), $p=0.002$.
- Por otro lado, se observa reactividad de IgG frente a múltiples epítomos de BP180 (E-1080 y E-1331), frecuencia del 48% en ambos casos ($n=24/50$)
- Finalmente, el porcentaje de doble-negativo para NC16A-BP180 y para BP230 en los casos de PA con IDPP4 fue mayor: 37% ($n=22/60$) frente al 5% ($n=2/44$) en los casos de PA idiopático ($p=0.001$)

Alternativas terapéuticas al tratamiento con IDPP4 en la DM2 del paciente anciano

Llegados a este punto conviene recordar que la población de edad avanzada con diabetes abarca una población con gran heterogeneidad biológica pudiendo haber pacientes frágiles, pluripatológicos y con una importante polifarmacia y otros biológicamente “jóvenes”. Es importante, por tanto, **individualizar** bien en cada caso, mediante una valoración integral, la situación clínica, funcional y social de cada paciente para establecer unos objetivos de control adecuados [24].

En las personas ancianas con diabetes a la hora de elegir los fármacos más adecuados para el tratamiento de la propia diabetes, deberíamos guiarnos por los siguientes datos:

- Comorbilidades
- Situación funcional, cognitiva y social
- Expectativa de vida

En primer lugar, una máxima que podría guiar nuestro enfoque en este grupo de edad sería el *“primum non nocere”* (*“primero, no hacer daño”*) como señalan Gómez-Huelgas y López-Carmona en su editorial al respecto de la diabetes en el anciano [323] máxime cuando no existe evidencia sólida acerca de los beneficios de un control glucémico estricto en los pacientes ancianos [24]. Los objetivos del tratamiento de la DM2 en ancianos deberían ser, por tanto, el mantener una buena capacidad funcional, una buena calidad de vida y evitar los efectos adversos de la medicación, especialmente las hipoglucemias graves que, de hecho, aumentan con la edad [324][325] pudiendo agravar otras patologías y síndromes geriátricos así como empeorar la calidad de vida y aumentar la mortalidad [326].

En el estudio ESCADIANE Sangrós y colaboradores [325] analizan el grado de control glucémico en pacientes con DM2 ≥ 65 años en Atención Primaria en España. En este estudio, destaca el hecho de que 1 de cada 7 pacientes estaban sobretratados, entendiendo como tal una A1C $< 7\%$ a expensas de estar con tratamientos con riesgo hipoglucémico como la insulina o sulfonilureas. Esta situación puede deberse a la dificultad para individualizar el mejor tratamiento en cada paciente y, por otro lado, por la inercia terapéutica y la dificultad para no iniciar o deprescribir determinados tratamientos.

Buscando el beneficio de los pacientes con DM2 y edad avanzada, en aquellos en los que se considere indicado tratar con uno o más fármacos antidiabéticos se debería, por tanto, priorizar la seguridad, evitando las hipoglucemias y los efectos adversos. Sería importante, igualmente, distinguir entre pacientes ancianos “frágiles” y ancianos sin fragilidad. A continuación, se revisarán las particularidades de los distintos fármacos antidiabéticos en el paciente anciano tal y como recogen las distintas guías [17][23][24]:

- Metformina: es el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con DM2. Puede ser utilizado de forma segura con tasas de filtrado glomerular (FG) estimado $\geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Su mayor

contraindicación es la enfermedad renal avanzada y debe usarse con precaución en caso de insuficiencia hepática o cardíaca por el riesgo de acidosis láctica. Puede producir molestias gastrointestinales y la reducción del apetito puede ser perjudicial en pacientes ancianos. Con el uso prolongado debe revisarse periódicamente un posible déficit de vitamina B12.

- SU y glinidas: de utilizarse debe ser con cautela por el alto riesgo de hipoglucemias siendo preferible el uso de aquellas con vida media corta como la gliclazida (SU) o la repaglinida.
- Tiazolidinedionas: en caso de ser utilizadas, debe utilizarse con cautela en ancianos en tratamiento con insulina y en aquellos con ICC, osteoporosis, caídas, fracturas y/o edema macular
- IDPP4: son considerados fármacos seguros, con un mínimo riesgo de hipoglucemias y de efectos adversos. Todos requieren un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal avanzada salvo linagliptina que se elimina por vía biliar. Han demostrado seguridad cardiovascular [238] en estudios amplios pese a los resultados de mayor riesgo de hospitalización por ICC con Saxagliptina reportado en el estudio SAVOR-TIMI 53 [239]. No asocian efectos secundarios significativos a nivel gastrointestinal, no modifican el peso corporal ni presentan interacciones medicamentosas significativas siendo este hecho importante en pacientes ancianos dado que frecuentemente asocian polifarmacia [28].
- GLP1: presentan beneficio cardiovascular tanto en alto riesgo CV como en enfermedad CV establecida. Salvo la semaglutida oral, el resto son fármacos inyectados que requieren que el paciente tenga destreza visual, motora y cognitiva. Como efectos adversos destacan las náuseas, vómitos y diarrea. Su uso no sería recomendado en pacientes ancianos con pérdida inexplicada de peso pudiendo considerarse de forma individualizada, por ejemplo, en caso de obesidad (no sarcopénica) con buena situación funcional.
- ISGLT2: presentan beneficio en enfermedad CV establecida así como en ICC y para ralentizar la progresión de la enfermedad renal crónica. Su efecto a nivel de control glucémico depende de la función renal,

disminuyendo su eficacia (en este sentido) cuando el FG es $<60\text{ml/min/1.73m}^2$. Es importante tener en cuenta distintos efectos secundarios como la depleción de volumen, infecciones del tracto urinario, empeoramiento de la incontinencia urinaria.

- Insulina: el uso de insulina hace necesario que el propio paciente o sus cuidadores tengan buenas destrezas visuales, motoras y cognitivas. El uso de insulina basal (una vez al día) puede ser una opción razonable en personas ancianas, con mínimos efectos secundarios. Los regímenes con múltiples dosis de insulina pueden resultar demasiado complejos para personas ancianas con complicaciones avanzadas de la diabetes, coexistencia de comorbilidades limitantes o una situación funcional limitada.

Teniendo en cuenta lo anterior, durante los últimos años, los IDPP4 han sido considerados como un grupo de fármacos antidiabéticos con un perfil de seguridad claramente establecido en el paciente anciano [20-24]. Esto se considera así puesto que no tienen riesgo de hipoglucemias, permiten utilizarse en ERC mediante el ajuste de dosis o sin necesidad de ajuste, como es el caso de la linagliptina, y son de administración oral. En base a la literatura disponible [20-24], consideramos que, efectivamente, los IDPP4 son fármacos seguros en población anciana pero no debemos olvidar que se asocian con el desarrollo de PA, tal y como se ha expuesto a lo largo de este trabajo. Puesto que a día de hoy no podemos establecer un perfil individual de riesgo de desarrollar PA asociado a IDPP4, este riesgo aumenta en edades avanzadas y el tiempo de latencia hasta el desarrollo de PA puede ser largo [317], cualquier paciente con DM en tratamiento con IDPP4, sobre todo si es de edad avanzada, debe ser considerado como **en riesgo de desarrollar PA** tal y como señalan Chouchane y colaboradores en su revisión [320]. De igual forma, teniendo en cuenta que los IDPP4 más relacionados con el desarrollo de PA son la **vildagliptina** y la **linagliptina**, y en línea con el artículo anterior [320], deberían ser utilizados con cautela en este grupo etario y considerando la posibilidad de dicho efecto secundario.

Dando un paso más allá en cuanto al enfoque global del riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 y dejando en segundo lugar el enfoque glucocéntrico, debemos recordar que los IDPP4 se han mostrado neutros en cuanto al beneficio

cardiovascular y nefroprotector existiendo otros grupos terapéuticos con los ISGLT2 y GLP1 con beneficios al respecto [328][329]

Algunas guías de práctica clínica como la de la SEMI [23] y las de la SEEN [20] ya incluyen distintos grupos de fármacos considerados como seguros en pacientes con DM y edad avanzada como son los ISGLT2 y los GLP1 con beneficios demostrados a nivel cardiovascular y renal [328][329].

Respecto al tratamiento de la DM2 con ISGLT2 en pacientes ancianos se debería considerar el riesgo-beneficio y no discriminar por cuestión de la edad [330]. Entre los beneficios de los ISGLT2 destacan: la reducción de A1C, de cifras de PA; reducción de mortalidad CV y global; reducción del MACE y de hospitalizaciones por ICC; reducción de eventos renales y de progresión a enfermedad renal crónica terminal. Entre los riesgos habría que considerar el riesgo de infecciones genitourinarias, de depleción de volumen y de cetoacidosis diabética (euglucémica) sobre todo en situación de insulinopenia [328]. En los análisis *post hoc* de los principales estudios de seguridad cardiovascular de los distintos fármacos iSGLT2 para el tratamiento de la DM2 se observa beneficio cardiorrenal en los grupos de edad más avanzada:

- En el análisis *post hoc* del EMPA-REG con un 35% de participantes de 65 a 75 años y un 9% ≥ 75 años se demuestra reducción en el riesgo de mortalidad CV, ICC y beneficio renal en individuos ancianos tratados con empagliflozina [331].
- En el análisis *post hoc* del DECLARE con un 40% ≥ 65 años y < 75 años y un 6% ≥ 75 años se demuestra que la eficacia y seguridad global de dapagliflozina respecto a la reducción del objetivo combinado de muerte CV y hospitalización por IC se mantenía independientemente de la edad, aunque se observaron más efectos secundarios en edades avanzadas respecto a menor edad [332]. Estos beneficios también se observaron en el análisis *post hoc* del DAPA-HF con un 60% de participantes > 65 años y un 24% > 75 años reduciéndose los episodios de IC y muerte tanto en individuos con DM como sin DM [333].

Tal y como publican Karagiannis y colaboradores [329] en su metaanálisis y revisión respecto al tratamiento con ISGLT2 en ≥ 65 años se observó una reducción del MACE y del objetivo combinado de mortalidad CV y hospitalización por ICC; hubo una reducción de los eventos de hospitalización por IC en ≥ 65 años. Respecto a la

nefroprotección de los ISGLT2 (desarrollo de ERC terminal o muerte de causa renal) también se observó beneficios en ≥ 65 años.

Respecto al tratamiento con GLP1 en ≥ 65 años en dicho metaanálisis [329] se observó una reducción del MACE (HR = 0.86; IC 95% = 0,80-0.92) y de sus componentes individuales incluidos mortalidad CV, ictus e IAM. En España, a fecha de hoy, en el año 2023, la prescripción financiada por el Sistema Nacional de Salud (SNS) a través de visado de inspección de los distintos análogos de GLP1 para el tratamiento de la DM2 requiere que se cumplan los siguientes requisitos: *“Pacientes con IMC ≥ 30 kg/m², en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado”* [334] por lo que su prescripción en práctica clínica habitual podría verse limitada sobre todo en población anciana que asocie fragilidad y/o sarcopenia con pérdida ponderal e IMC < 30 kg/m².

Finalmente, no debemos olvidar que hay pacientes que, pese a tener edad avanzada, pueden necesitar estar en tratamiento con insulina [335][336] ya sea en pauta basal, basal-plus o basal-bolo pese al posible riesgo de hipoglucemias. Esto puede ser así por tener una situación de clara **insulinopenia**, muchas veces ligada a los años de evolución de la diabetes, siendo, en dichos casos, el régimen terapéutico con insulina el único tratamiento sustitutivo aplicable. Igualmente, en pacientes con ERC avanzada y filtrados glomerulares deteriorados, la insulina puede ser prácticamente el único tratamiento posible para el control metabólico y glucémico en estos casos. En esta situación, habría que priorizar regímenes de insulina simplificados como las pautas basal-plus, o, en los casos con reserva pancreática apropiada, pautas inyectables combinando insulina basal y GLP1, priorizando las insulinas con menor riesgo de hipoglucemias como glargina U-300 [337] e insulina degludec [338].

Implicaciones clínicas

Este trabajo tiene un enfoque multidisciplinar entre los profesionales de Endocrinología y Nutrición y Dermatología siendo este abordaje poco frecuente a pesar de que cada vez existe mayor esfuerzo de la comunidad científica hacia el enfoque holístico, integral y multidisciplinar de los pacientes. Teniendo en cuenta esto, en el caso concreto del manejo del PA cabe señalar que, mientras que en las guías clínicas de Dermatología de PA ya se tiene en cuenta a los IDPP4 como posibles desencadenantes del PA y se recomienda su retirada, en las guías de práctica clínica habitual nacionales e internacionales de Diabetes, hasta donde tenemos conocimiento, no se menciona específicamente este efecto adverso de los IDPP4 siendo considerados fármacos muy seguros para el tratamiento de la DM especialmente en población anciana

A este respecto convendría destacar que en el documento *“Criterios para la utilización de antidiabéticos no insulínicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2”* [334] elaborado por la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y publicado en febrero de 2020 se especifica dentro del apartado de **seguridad** de los fármacos IDPP4 el hecho de existen informes postcomercialización en los que se evidencia la aparición de penfigoide ampolloso en pacientes en tratamiento con IDPP4 y que, en caso de sospecha de PA, se debería interrumpir dicho tratamiento.

Este trabajo puede ayudar a divulgar el conocimiento de la aparición de PA como posible efecto adverso de los IDPP4 entre los profesionales de Endocrinología y Nutrición y otras especialidades que manejan diariamente pacientes con DM como son Medicina Familiar y Comunitaria, Medicina Interna, Geriátrica, Cardiología, Nefrología, Neurología y Cirugía Vascular, entre otras, y probablemente permitirá detectar más precozmente signos y síntomas sugestivos de desarrollo de PA entre los pacientes tratados con IDPP4 pudiéndose tomar las medidas oportunas y de forma precoz al respecto beneficiando de forma integral al paciente.

El trabajo coordinado entre Endocrinología y Nutrición y Dermatología abre la puerta a facilitar el manejo endocrino-metabólico de pacientes con enfermedades dermatológicas como es el PA que, en muchos casos, es tratado con corticoesteroides, que producen hiperglucemia y descompensaciones hiperglucémicas en pacientes con DM previa. Una vía establecida, eficaz y rápida de comunicación entre ambos servicios, así como de continuidad asistencial con

Atención Primaria, permitiría establecer un tratamiento óptimo para la DM durante la duración del tratamiento con corticoides. A este respecto, es necesario muchas veces iniciar insulinoterapia con su respectiva educación diabetológica durante la duración del tratamiento corticoideo. De igual forma, el trabajo conjunto ayudaría a establecer pautas de descenso óptimas del tratamiento con corticoides puesto que su toma crónica (generalmente pautas superiores a 3 semanas) a dosis medias aumenta el riesgo de síndrome de Cushing exógeno y de insuficiencia suprarrenal iatrogénica si se retira bruscamente el tratamiento al encontrarse el eje corticotropo suprimido.

Fortalezas y limitaciones del estudio

- **Fortalezas**

- Se trata de una muestra amplia de pacientes con PA (n=198) todos ellos con diagnóstico clínico confirmado con muestra histológica de Anatomía Patológica
- Nuestros datos aportan información acerca de la práctica clínica en vida real de los pacientes no habiéndose realizado ninguna intervención protocolizada al respecto que pudiera sesgar de alguna forma los datos obtenidos
- Contribuye al conocimiento de las características epidemiológicas y clínicas del PA a nivel regional en la C.A. de Madrid tratándose el PA de una entidad en la que cada vez se publica más, pero de la que no existe una amplia literatura regional, nacional e internacional al respecto
- Se trata de un estudio con un enfoque multidisciplinar desde la perspectiva de especialistas tanto de Endocrinología y Nutrición como de Dermatología no siendo frecuente este abordaje.
- El enfoque integral del paciente permite sensibilizar a todos los profesionales, especialmente de especialidades como Endocrinología y Nutrición o Medicina Familiar y Comunitaria, que diariamente valoran pacientes con DM en muchos casos tratados con IDPP4, para estar pendientes en su práctica clínica habitual del posible riesgo de desarrollar PA en relación con el tratamiento de IDPP4 en determinados pacientes.

- **Limitaciones:** Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico en el cual no se hizo muestreo previo sino que se estudió la muestra accesible. Aunque se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de PA con confirmación histológica, no podemos descartar que en el período de tiempo estudiado haya habido pacientes con diagnóstico clínico compatible con PA sin confirmación histológica. No hubo grupo control sin PA que hubiera permitido realizar análisis adicionales.

Perspectivas futuras

Nuestro trabajo contribuye al conocimiento de los pacientes con PA, especialmente de aquellos con DM. Sin embargo, hacen falta más estudios con diseños estadísticos epidemiológicos, prospectivos, en vida real, multidisciplinarios, así como multicéntricos que permitan corroborar nuestros resultados y aporten más información y líneas de trabajo futuras al respecto.

CONCLUSIONES

En base a nuestros resultados y la discusión expuesta, podemos concluir que:

1. En nuestra muestra de penfigoide ampolloso hay un mayor número de pacientes con diabetes respecto a lo esperable en la población
2. Dentro de los pacientes que tenían diabetes, se observa un mayor número de tratamientos con IDPP4 que en la población de referencia
3. En la muestra, la prevalencia de pacientes con DM ha aumentado en los últimos años y probablemente sea en relación con el tratamiento con IDPP4
4. Entre los pacientes con diabetes del presente estudio hubo diferencias por sexo habiendo más hombres que mujeres
5. Dentro del grupo de pacientes con IDPP4 se observaron diferencias en cuanto a la presencia de enfermedades neurológicas, deterioro cognitivo y dependencia para las ABVD observándose una menor prescripción de fármacos IDPP4 en estos supuestos
6. Hubo un menor número de casos positivos para antiBP180 en el grupo de DM tratados con IDPP4 respecto al grupo con DM sin tratamiento con IDPP4
7. Respecto al desenlace, hubo diferencias en cuanto al fallecimiento en el grupo con IDPP4 en el que no se retiró el fármaco
8. La vildagliptina y la linagliptina, solas o en combinación con metformina, fueron los IDPP4 más frecuentes seguidos de la sitagliptina, a pesar de ser la sitagliptina el IDPP4 más prescrito en nuestro entorno
9. Como conclusión, en el presente estudio de investigación se observa que la prevalencia de diabetes en los pacientes con penfigoide ampolloso se ha incrementado notablemente en el tiempo, desde el inicio de la utilización de los IDPP4 en práctica clínica para el tratamiento de la diabetes. Hacen falta más estudios con diseños prospectivos, en vida real, multidisciplinarios y multicéntricos que permitan corroborar nuestros resultados exploratorios y aporten más información y líneas de trabajo futuras al respecto

BIBLIOGRAFÍA

1. Schaffer C, Buclin T, Jornayvaz FR, Cazzaniga S, Borradori L, Gilliet M, et al. Use of Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors and Bullous Pemphigoid. *Dermatology*. 2017; 233(5):401-3.
2. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard M-A, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(6):1090
3. Douros A, Rouette J, Yin H, Hoi O, Yu Y, Filion K-B and Azoulay L. Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors and the Risk of Bullous Pemphigoid Among Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42:1496–1503.
4. Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer et al.; on behalf of the American Diabetes Association; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement_1): S19–S40.
5. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95
6. Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer et al. on behalf of the American Diabetes Association, 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement_1): S158–S190
7. Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer et al; on behalf of the American Diabetes Association, 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement_1): S203–S215.
8. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas 10th edition*. [Internet]. [Consultado el 3 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>

9. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 66(3):479-85.
10. Feliciani C, Joly P, Jonkman M f., Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(4):867-77.
11. Food and Drug Administration (FDA). Approval Letter of Sitagliptin. [Internet]. [Consultado el 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021995s000_APP_ROV.pdf
12. European Medicines Agency (EMA). Januvia: EPAR- Scientific Discussion [Internet]. [Consultado 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/januvia-epar-scientific-discussion_en.pdf
13. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe mensual del mes de noviembre de 2007. [Internet]. [Consultado el 6 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2007/noviembre/docs/informe-mensual_noviembre-2007.pdf
14. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642-53.
15. Mulvihill EE, Drucker DJ. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Action of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Endocr Rev*. 2014;35(6):992-1019.
16. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(9):534-48.
17. Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer, et al; on behalf of the American Diabetes Association, 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023; 46 (Supplement_1): S216–S229.

18. Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:389.
19. Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Tejera-Pérez C, Fernández-García D, Bellido-Castañeda V, de la Torre Casares ML, et al; en representación del Grupo de trabajo de Diabetes-SEEN. Document on a comprehensive approach to type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019; 66(7):443-458.
20. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Abordaje integral de las personas con diabetes tipo 2. [Internet]. [Consultado el 27 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/3350/090322_105907_1775272463.pdf
21. Sinclair, A. et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2012; 13, 497–502.
22. Strain WD, Hope SV, Green A, Kar P, Valabhji J, Sinclair AJ. Type 2 diabetes mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative. *Diabet Med*. 2018; 35(7):838-45.
23. Carrasco-Sánchez FJ, Fernández-Rodríguez JM, Ena J, Gómez-Huelgas R, Carretero-Gómez J. Tratamiento médico de la diabetes mellitus tipo 2: recomendaciones del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Revista Clínica Española*. 2021;221(2):101-8.
24. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018;53(2):89-99.
25. Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(2):249-53.
26. European Medicines Agency (EMA). Galvus: EPAR- Scientific Discussion [Internet]. [Consultado el 3 de abril de 2022]. Disponible en:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/galvus-epar-scientific-discussion_en.pdf
27. European Medicines Agency (EMA). Onglyza: EPAR- Scientific Discussion [Internet]. [Consultado el 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onglyza-epar-public-assessment-report_en.pdf
 28. Desai S, Brinker A, Swann J, Iyasu S. Sitagliptin-associated drug allergy: review of spontaneous adverse event reports. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1169–1171.
 29. Banerji MA, Purkayastha D, Francis BH. Safety and tolerability of vildagliptin vs. thiazolidinedione as add-on to metformin in type 2 diabetic patients with and without mild renal impairment: a retrospective analysis of the GALIANT study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 90: 182–190.
 30. Borradori L, Bernerd P. Pemphigoid Group. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2008; p. 431-445.
 31. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 637–643.
 32. World Health Organisation (WHO). The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. [Consultado el 13 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
 33. 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):e133.
 34. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol*. 1996;132:272–276
 35. Fellner M. Drug-induced bullous pemphigoid. *Clin Dermatol* 1993;11:515–520
 36. Kridin K, Bergman R. Association of Bullous Pemphigoid With Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors in Patients With Diabetes. *JAMA Dermatol*. 2018;154(10):1152-8.

37. Béné J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*. 2016; 175(2):296-301.
38. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):905-8.
39. García M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, Aguirre C. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(3):368-70.
40. Rothman KJ, Lanes S, Sacks ST. The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004;13(8):519-23.
41. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. [Internet]. [Consultado el 18 de abril de 2022]. Disponible en: https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/06/ANSM_Analyse-Ventes-Medicaments_2013.pdf
42. Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, et al. Vildagliptin significantly increases the risk of bullous pemphigoid: a Finnish nationwide registry study. *J Invest Dermatol*. 2018; 138:1659-1661.
43. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2019; 4;10:1238
44. 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(2):205-212.
45. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021; 183:109119.
46. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Around the World - 2021. [Internet]. [Consultado el 18 de abril de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/11/IDFDA10-global-fact-sheet.pdf>

47. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes in Europe - 2021. [Internet]. [Consultado el 18 de abril de 2022]. Disponible en : https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/11/IDF-Atlas-Factsheet-2021_EUR.pdf
48. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre la diabetes 2016 [Internet]. [Consultado el 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254649>
49. Organización Mundial de la Salud (OMS). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. [Internet]. [Consultado el 11 de mayo de 2022]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf?sequence=1
50. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1):88-93.
51. Gandarillas AM, Del Pino V, Ordobás M, Donoso E, Izquierdo C, Arrieta FJ, Nogales P, Martín C, Brito MA, Ortiz H, Gil E, Zorrilla B. Prevalencia de diabetes mellitus y riesgo cardiovascular en población adulta de la Comunidad de Madrid: estudio. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Madrid, 2018.
52. World Health Organization (WHO). Classification of diabetes mellitus 2019. [Internet]. [Consultado el 11 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
53. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016; 59(1):13-20.
54. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014; 383:1084–1094.
55. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016; 39:179–86. 11.

56. Kahn SE, Cooper ME, del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014; 383:1068–1083.
57. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017; 66: 241–255.
58. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus & World Health Organization. (1980). WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. [Internet]. [Consultado el 11 de mayo de 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41399/WHO_TRS_646.pdf?sequence=1&isAllowed=y
59. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*. 2004; 64(6):631-49.
60. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018; 391(10138):2449-62.
61. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016; 387(10035):2340-8.
62. Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, Eisenbarth GS, Orban T. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2849–50
63. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(3):226-238.
64. Stene LC, Oikarinen S, Hyöty H, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the diabetes and autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetes*. 2010; 59: 3174–80.
65. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate Medical Journal*. 2016; 92(1084):63-9.
66. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(43):17040-5.
67. Langenberg C, Lotta LA. Genomic insights into the causes of type 2 diabetes. *The Lancet*. 2018; 391(10138):2463-74.

68. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgård C, et al. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet.* 2015; 18(6):762-71.
69. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017; 15:131.
70. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(8):849-57.
71. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature Birth and Later Insulin Resistance. *New England Journal of Medicine.* 2004; 351(21):2179-86.
72. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf.* 2015; 38(12):1153-68.
73. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life.* 2015; 67(7):506-13.
74. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595–607.
75. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993; 42: 1663–72.
76. Stancáková A, Javorský M, Kuulasmaa T, Haffner SM, Kuusisto J, Laakso M. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 Finnish men. *Diabetes.* 2009; 58: 1212–21.
77. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999; 104: 787–94.
78. Golay A, Munger R, et al. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism.* 1990; 39:1068–1075.
79. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic Approach to Therapy in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(Supplement_2):S127-38.

80. Poitout V, Robertson RP. Minireview: secondary beta-cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology*. 2002; 143:339–342.
81. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667–687
82. Cornell S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:621-32.
83. Hatting M, Tavares CDJ, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P. Insulin regulation of gluconeogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):21-35.
84. Jeng CY, Sheu WH, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Relationship between hepatic glucose production and fasting plasma glucose concentration in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1994;43:1440–1444
85. Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk WF, Rizza RA. Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:4053–4059.
86. Huang S, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab*. 2007; 5:237–252.
87. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest*. 2006; 116: 1767–1775.
88. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32:S151–S156.
89. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990; 113:909–915.
90. Kahn SE. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:4047–4058.
91. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes mellitus: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:493–500
92. Abdul-Ghani M, Jenkinson C, Richardson D, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and

- impaired glucose tolerance: results from the VeteransAdministration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes*. 2006;55:1430–1435
93. Abdul-Ghani M, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29:1130–1139
94. Bays H, Mandarin L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 463–478
95. Freeman JS. Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76:S12–S19.
96. Nauck MA, Baller B, Meier JJ. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004; 53:S190–S196.
97. Matsuda M, DeFronzo RA, Glass L, et al. Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism*. 2002;51:1111–1119
98. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int*. 2009; 75:1272–1277.
99. Ferrannini E. Sodium-glucose transporter-2 inhibition as an antidiabetic therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2041–2043.
100. Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1998;102:619–624.
101. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain. *Diabetes Care*. 2009; 32:S174–S177.
102. Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, et al. The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:12103–12108.
103. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al, and the TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2010;33: 1970–75.

104. Sorgjerd EP, Skorpen F, Kvaloy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia*. 2012; 55:1310–1851.
105. Redondo MJ. LADA: Time for a New Definition. *Diabetes*. 2013;62: 339–340
106. Rajashree Mishra, Kenyaita M. Hodge, Diana L. Cousminer, Richard D. Leslie, Struan F.A. Grant. A Global Perspective of Latent Autoimmune Diabetes in Adults, *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018; 29:638-650.
107. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29:292–302
108. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline J-P, Kevorkian J-P, Vaisse C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of Sub-Saharan African origin. Clinical pathophysiology and natural history of β -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*. 2004; 53:645–653.
109. Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic Type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia*. 2002; 45:283–285.
110. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2002; 28:5–12.
111. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2005; 6(2):75-8.
112. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:155-77.
113. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414:782–787.
114. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia : report of a WHO/IDF consultation. [Internet]. [Consultado el 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>
115. Report of a World Health Organization consultation. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93: 299–309.

116. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039–1057
117. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S83–S96.
118. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Supplement_1): S175–S184.
119. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Supplement_1): S46–S59.
120. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022; 45 (Supplement_1): S113–S124.
121. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42: 416–426
122. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–412
123. Little RR, Rohlfing CL; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem*. 2011; 57:205–214
124. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31:1473–1478
125. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329: 977–986

126. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group; Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015;64:631–642
127. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6- year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995;28: 103–117
128. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–865
129. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837–853
130. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560–2572
131. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129–139 47.
132. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419–430
133. Lee AK, Lee CJ, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*. 2017;40:1661–1667
134. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia*. 2020; 63:242–252
135. Avari P, Uduku C, George D, Herrero P, Reddy M, Oliver N. Differences for percentage times in glycemic range between continuous glucose monitoring

- and capillary blood glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: analysis of the REPLACE-BG dataset. *Diabetes Technol Ther.* 2020; 22:222–227
136. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21: 81–85
 137. Kroger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. Clinical recommendations for the use of the ambulatory glucose profile in diabetes care. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14:586–594
 138. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. How tightly controlled do fluctuations in blood glucose levels need to be to reduce the risk of developing complications in people with type 1 diabetes? *Diabet Med.* 2020;37:513–521
 139. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care.* 2014;37:1048–1051
 140. Banting FG. The internal secretion of the pancreas. *Am J Physiol.* 1922; 29:479.
 141. Banting FG, Best CH, Collip JB, Hepburn J, Macleod JJR, Noble EC. Preliminary studies of the physiological of insulin. *Trans R Soc Can.* 1922; 16:18.
 142. Paulesco NC. Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol.* 1921; 17:85–109.
 143. Quianzon CC, Cheikh I. History of insulin. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives.* 2012; 2(2):18701.
 144. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9:613.
 145. Tibaldi JM. Evolution of Insulin: From Human to Analog. *The American Journal of Medicine.* 2014;127(10):S25-38.
 146. White JR. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum.* 2014;27(2):82-6.
 147. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2022;46(Supplement_1):S140-57.
 148. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Supplement_1): S60–S82.

149. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA. 2003; 289:2254–2264
150. Richard I.G. Holt, J. Hans DeVries, Amy Hess-Fischl, Irl B. Hirsch, M. Sue Kirkman, Tomasz Klupa, Barbara Ludwig, Kirsten Nørgaard, Jeremy Pettus, Eric Renard, Jay S. Skyler, Frank J. Snoek, Ruth S. Weinstock, Anne L. Peters; The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021; 44 (11): 2589–2625.
151. Grupo de Trabajo de Tecnologías aplicadas a la diabetes. Sociedad Española de Diabetes (SED). Sistemas de Asa Cerrada. [Internet]. [Consultado el 25 de mayo de 2022]. Disponible en: https://d2q8uh6bd0ohj9.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/07/07121235/Guia_Asa_Cerrada_version_web.pdf
152. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41:2669–2701
153. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020;43:487–493
154. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022; 65(12):1925-1966.
155. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2022; 45 (Supplement_1): S208–S231
156. 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. Frontiers in Endocrinology. 2017; 8.

157. Dahlén AD, Dashi G, Maslov I, Attwood MM, Jonsson J, Trukhan V, et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12
158. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
159. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4(6):525-36.
160. Shao S, Xu Q, Yu X, Pan R, Chen Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions. *Pharmacol Ther*. 2020; 209:107503.
161. Waumans Y, Baerts L, Kehoe K, Lambeir AM, De Meester I. The Dipeptidyl Peptidase Family, Prolyl Oligopeptidase, and Prolyl Carboxypeptidase in the Immune System and Inflammatory Disease, Including Atherosclerosis. *Front Immunol*. 2015; 6:387.
162. Forssmann, U., Stoetzer, C., Stephan, M., Kruschinski, C., Skripuletz, T., Schade, J., von Horsten, S. Inhibition of CD26/dipeptidyl peptidase IV enhances CCL11/eotaxin-mediated recruitment of eosinophils in vivo. *Journal of Immunology*. 2008. 181,1120–1127.
163. European Medicines Agency (EMA). Trajenta: EPAR- Scientific Discussion [Internet]. [Consultado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trajenta-epar-public-assessment-report_en.pdf
164. European Medicines Agency (EMA). Vipidia: EPAR- Scientific Discussion [Internet]. [Consultado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vipidia-epar-summary-public_en.pdf
165. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020;192(31):E875-91.
166. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, Gensichen J. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 573-85.

167. Sharma AM, Campbell-Scherer D. Redefining obesity: beyond the numbers. *Obesity* (Silver Spring). 2017;25:660-1.
168. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso [Internet]. [Consultado el 6 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
169. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-Based Chronic Disease as a new Diagnostic Term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. *Endocrine Practice*. 2017; 23(3):372-8.
170. Mechanick Ji, Apovian C, Brethauer S, Garvey Wt, Joffe Am, Kim J, Et Al. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, And Nonsurgical Support Of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored By American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology, The Obesity Society, American Society For Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, And American Society Of Anesthesiologists - Executive Summary. *Endocr Pract*. 2019; 25(12):1346-59.
171. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2:152-164
172. Atar D, Birkeland KI, Uhlig T. 'Treat to target': moving targets from hypertension, hyperlipidaemia and diabetes to rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(4):629-30.
173. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 38(1):140-9.
174. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2016 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2016; 22(1):84e113.

175. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1835.
176. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(6):3346.
177. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592 (7855):524-33.
178. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12):1119-31.
179. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36:1953–2041
180. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019; 290:140-205.
181. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3-16.
182. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes and cardiovascular disease. [Internet]. [Consultado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease/cvd-report/10-diabetes-and-cardiovascular-disease-report.html>
183. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 18(2):110-116.
184. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:7839101.
185. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 229-34

186. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010; 376: 112-23.
187. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375:2215-22.
188. Jia Q, Zhao X, Wang C, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: The China national stroke registry. *Stroke*. 2011; 42: 2758-62
189. Lange S, Diehm C, Darius H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Experimental Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112: 566-573.
190. Aquino R, Johnnides C, Makaroun M, et al. Natural history of claudication: Long-term serial follow-up study of 1244 claudicants. *J Vasc Surg*. 2001; 34: 962-70.
191. E. B. Jude, I. Eleftheriadou, and N. Tentolouris. Peripheral arterial disease in diabetes - A review. *Diabetic Medicine*. 2010; vol. 27,1, 4–14
192. López-de-Andrés A, Martínez-Huedo MA, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel Á, Jiménez-García R. Trends in Lower-Extremity Amputations in People With and Without Diabetes in Spain, 2001–2008. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1570-6.
193. Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, Yin DD, Schon S, Stalhammar J. Prevalence and incidence of type 2 diabetes and its complications 1996–2003—estimates from a Swedish population-based study. *Diabet Med*. 2008. 25:1178–1186
194. Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1514–1523
195. Kennon B, Leese GP, Cochrane L et al. Reduced incidence of lower-extremity amputations in people with diabetes in Scotland: a nationwide study. *Diabetes Care*. 2012; 35:2588–2590
196. Kurowski JR, Nedkoff L, Schoen DE, Knuiman M, Norman PE, Briffa TG. Temporal trends in initial and recurrent lowerextremity amputations in people with and without diabetes in Western Australia from 2000 to 2010. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 108:280–287

197. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ et al. Lowerextremity amputations — a review of global variability in incidence. *Diabet Med*. 2011; 28:1144–1153
198. Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Droste S, Schuster B, Morbach S, et al. Incidence of lower extremity amputations in the diabetic compared with the non-diabetic population: A systematic review. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0182081.
199. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140:e294– e324
200. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;138: 2774–2786
201. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1670-90.
202. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*. 2014; 57:660–671
203. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020; 18(2):117-24.
204. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a metaanalysis. *Lancet*. 2012; 380:1662–1673
205. United States Renal Data System (USRDS). USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States, 2017. [Internet]. [Consultado el 3 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.usrds.org/esrd-quarterly-update/>

206. Luk AOY, Hui EMT, Sin MC et al (2017) Declining trends of cardiovascular-renal complications and mortality in type 2 diabetes: The Hong Kong Diabetes Database. *Diabetes Care*. 2017; 40:928–935
207. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global Prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35: 556-64.
208. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019; 62(4):211-7.
209. Liew G, Wong VW, Ho IV. Mini Review: changes in the incidence of and progression to proliferative and sight-threatening diabetic retinopathy over the last 30 years. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017; 24:73–80
210. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep*. 2014; 14: 1-15.
211. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Seminars in Vascular Surgery*. 2018;31(2-4):43-8.
212. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376:2367e75.
213. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88:119–124
214. Abi Khalil C, Roussel R, Mohammedi K, Danchin N, Marre M. Cause-specific mortality in diabetes: recent changes in trend mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19:374–381
215. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. [Internet]. [Consultado el 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antidiabeticos-2000-2014.pdf>
216. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. [Consultado el 29 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
217. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metodología utilizada. [Internet]. [Consultado el 29 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/metodologia/>

218. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Dosis Diaria Definida (DDD) de fármacos antidiabéticos de la Comunidad Autónoma de Madrid del año 2018. Datos facilitados para fines de investigación en relación con este proyecto por la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid en mayo 2021 (*información disponible bajo petición justificada*)
219. Fundación redGDPS. El anciano con diabetes. [Internet]. [Consultado el 29 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/34-el-anciano-con-diabetes-20180917>
220. Watad, A.; Bragazzi, N.L.; Adawi, M.; Amital, H.; Toubi, E.; Porat, B.-S.; Shoenfeld, Y. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics—A Mini-Review. *Gerontology*. 2017; 63, 515–523.
221. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59:255–63.
222. Castro-Rodriguez M, Carnicero JA, Garcia-Garcia FJ, Walter S, Morley JE, Rodriguez-Artalejo F, et al. Frailty as a major factor in the increased risk of death and disability in older people with diabetes. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17:949–55.
223. Hubbard RE, Andrew MK, Fallah N, Rockwood K. Comparison of the prognostic importance of diagnosed diabetes, co-morbidity and frailty in older people. *Diabet Med*. 2010; 27:603–6.
224. Garcia-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Manas L, Rodriguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: A prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16:748–54.1.
225. Formiga F, Gómez-Huelgas R, Rodríguez Mañas L. Características diferenciales de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Papel de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2016; 51(1):44-51.
226. Rodriguez-Poncelas A, Coll-De Tuero G, Turro-Garriga O, Barrot-de la Puente J, Franch-Nadal J, Mundet-Tuduri X, et al. Impact of chronic kidney disease on the prevalence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2014; 15:150.

227. Laiteerapong N, Huang ES. Diabetes in Older Adults. En: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editores. Diabetes in America [Internet]. 3rd ed. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. [Citado 21 de enero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567980/>
228. Casanova-Muñoz V, Hernández-Ruiz Á, Durantez-Fernández C, López-Mongil R, Niño-Martín V. Descripción y aplicación clínica de las escalas de valoración geriátrica integral: una revisión sistemática rápida de revisiones. *Revista Clínica Española*. 2022; 222(7):417-31.
229. Gálvez-Cano M, Chávez-Jimeno H, Aliaga-Díaz E. [Usefulness of the comprehensive geriatric assessment for evaluating the health of older adults]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016; 33:321-7.
230. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965; 14:61-5.
231. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189---98.
232. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1986;1:135---40.
233. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005; 48:2460–2469
234. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 2014;82:1132–1141
235. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2009; 52:1031–1039
236. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Hambling CE, Cos FX, Khunti K. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: a systematic review of approaches, rates and outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21:1668–1679
237. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al. Expert panel guidance and narrative review of treatment simplification of complex insulin regimens to improve outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2022;13:619–634

238. Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, Tsai K, Cappell K, Fowler R, et al. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: An observational study. *Diabetes Care*. 2016; 39:726–34.113.
239. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013; 369:1317–26.
240. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 541-553.
241. Mendes AL, Miot HA, Haddad V. Diabetes mellitus and the skin*. *An Bras Dermatol*. 2017; 92:8-20.
242. Navarro-Triviño FJ. Skin Reactions to Glucose Sensors: Present and Future. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021; 112(5):389-391.
243. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:220.
244. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. 2012; 132:1998–2004
245. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol*. 2006; 45:523–8
246. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009; 161:861–8
247. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmot F, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol*. 2005; 153:424–7.
248. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - Incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008; 337:160–3
249. Godoy E, De Unamuno P, Santos A. Terminología dermatológica básica. Lesiones elementales clínicas e histopatológicas. En Molina AM, Clemente A, Borregón P, García J, Santana N, editores. *Manual de Dermatología para residentes*. Barcelona: Editorial Glosa, SL; 2011. P.17-29

250. Leiferman, MD. Epidemiology and pathogenesis of bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Internet] [Consultado el 15 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.wolterskluwer.com/es-es/solutions/uptodate>
251. Belokhvostova D, Berzanskyte I, Cujba A-M, Jowett G, Marshall L, Prueller J, et al. Homeostasis, regeneration and tumour formation in the mammalian epidermis. *Int J Dev Biol*. 2018; 62(6-7-8):571-82.
252. Bennàssar V, Mascaró JM. Dermatitis ampollosas autoinmunes. En Molina AM, Clemente A, Borregón P, García J, Santana N, editores. *Manual de Dermatología para residentes*. Barcelona: Editorial Glosa, SL; 2011; P.124-145.
253. Stevens NE, Cowin AJ, Kopecki Z. Skin Barrier and Autoimmunity-Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches for Autoimmune Blistering Diseases of the Skin. *Front Immunol*. 2019; 10:1089.
254. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Investig Dermatol*. 2011; 131:631–36.
255. Kridin K, Bergman R. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol*. 2017; 57:34–9
256. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(2):133-46.
257. Ujiie H. What's new in the pathogeneses and triggering factors of bullous pemphigoid. *The Journal of Dermatology*. 2023; 50(2):140-9.
258. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013; 381(9863):320-32
259. Bouameur JE, Favre B, Borradori L. Plakins, a versatile family of cytolinkers: roles in skin integrity and in human diseases. *J Investig Dermatol*. 2014; 134:885–94
260. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest*. 2006; 116(5):1159-66.
261. Toosi S, Bystryn JC. Potential role of interleukin-17 in the pathogenesis of bullous pemphigoid. *Med Hypothesis*. 2010; 74:727-8
262. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 33:67-77.

263. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31(4):391-399.
264. Casas-de-la-Asunción E, Ruano-Ruiz J, Rodríguez-Martín AM, Vélez García-Nieto A, Moreno-Giménez JC. Association between bullous pemphigoid and neurologic diseases: a case-control study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(9):860-5
265. Jedlickova, H.; Hlubinka, M.; Pavlik, T.; Semradova, V.; Budinská, E.; Vlasin, Z. Bullous pemphigoid and internal diseases—A case-control study. *Eur. J. Dermatol*. 2010; 20, 96–101
266. Taghipour, K.; Chi, C.; Vincent, A.; Groves, R.W.; Venning, V.; Wojnarowska, F. The Association of Bullous Pemphigoid with Cerebrovascular Disease and Dementia. *Arch. Dermatol*. 2010; 146, 1251–1254
267. Chen, Y.; Wu, C.; Lin, M.J.; Chen, T.; Liao, K.; Hwang, C.; Chu, S.; Chen, C.; Lee, D.; Chang, Y.-T.; et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: A nationwide population-based study. *Br. J. Dermatol*. 2011; 165, 593–599
268. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules*. 2020; 10(10):1432.
269. Tsai, T.F.; Wang, T.-S.; Hung, S.-T.; Tsai, P.I.-C.; Schenkel, B.; Zhang, M.; Tang, C.-H. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J. Dermatol. Sci*. 2011; 63, 40–46
270. Ho, Y.; Hu, H.; Chang, Y.; Li, C.; Wu, C.-Y. Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J. Dermatol*. 2019; 46, 604–609
271. Barnadas, M.A.; Gilaberte, M.; Pujol, R.M.; Agustí, M.; Gelpi, C.; AlOmar, A. Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis during the course of PUVA therapy: Study by ELISA test. *Int. J. Dermatol*. 2006; 45, 1089–1092.
272. Wilczek, A.; Sticherling, M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: Coincidence or pathogenic relationship? *Int. J. Dermatol*. 2006; 45, 1353–1357.
273. Balestri, R.; Magnano, M.; La Placa, M.; Patrizi, A.; Angileri, L.; Tengattini, V.; Bardazzi, F. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J. Dermatol*. 2015; 43, 125–133.

274. Atzmony, L.; Mimouni, I.; Reiter, O.; Leshem, Y.A.; Taha, O.; Gdalevich, M.; Hodak, E.; Mimouni, D. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 77, 691–699.
275. Lucariello, R.J.; E Villablanca, S.; Mascaró, J.; Reichel, M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. *Australas. J. Dermatol.* 2018; 59, 253–260
276. Ong, E.; Goldacre, R.; Hoang, U.; Sinclair, R.; Goldacre, M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: An English national record linkage study, 1999–2011. *Arch. Dermatol. Res.* 2013; 306, 75–80.
277. Langan, S.M.; Hubbard, R.; Fleming, K.M.; West, J. A population-based study of acute medical conditions associated with bullous pemphigoid. *Br. J. Dermatol.* 2009; 161, 1149–1152
278. Yang, Y.-W.; Chen, Y.-H.; Xirasagar, S.; Lin, H.-C. Increased Risk of Stroke in Patients With Bullous Pemphigoid. *Stroke.* 2011; 42, 319–323
279. Bucciarelli, P.; Balice, Y.; Cianchini, G.; Quaglino, P.; Calzavara-Pinton, P.; Caproni, M.; Alaibac, M.; De Simone, C.; Patrizi, A.; Cozzani, E.; et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid. *Thromb. Haemost.* 2016; 115, 193–199
280. Grolleau-Julius, A.; Ray, D.; Yung, R. The Role of Epigenetics in Aging and Autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2009; 39, 42–50
281. Verheyden M, Bilgic A, Murrell D. A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(15):adv00224
282. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(4):328-46
283. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(4):513-28.
284. 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(10):1689-1704

285. Campos Domínguez M, Suárez Fernández R, Lázaro Ochaita P. [Diagnostic methods in autoimmune subepidermal bullous diseases]. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97(8):485-502.
286. Nieto-Benito L m., Suárez-Fernández R. Unmet needs in bullous pemphigoid: definition of accurate and combined diagnostic criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022; 36(5):e394-6.
287. Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF. Nonbullous pemphigoid: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78:989-995.e2.
288. Tran JT, Mutasim DF. Localized bullous pemphigoid: a commonly delayed diagnosis. *Int J Dermatol*. 2005; 44(11):942-5.
289. Izumi K, Nishie W, Mai Y, et al. Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(11):2201-2210.
290. 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 Mar;42(1):22-28
291. Kridin K. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i)-associated bullous pemphigoid: Estimating the clinical profile and exploring intraclass differences. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4):e13790.
292. Patsatsi A, Kyriakou A, Meltzanidou P, et al. Bullous pemphigoid in patients with DPP-4 inhibitors at the onset of disease: does this differ from common bullous pemphigoid? *Eur J Dermatology*. 2018; 28: 711-713
293. Salemme A, Fania L, Scarabello A, Caproni M, Marzano AV, Cozzani E, et al. Gliptin-associated bullous pemphigoid shows peculiar features of anti-BP180 and -BP230 humoral response: Results of a multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022; 87(1):56-63.
294. Kinyó Á, Hanyecz A, Lengyel Z, Várszegi D, Oláh P, Gyömörei C, Kálmán E, Berki T, Gyulai R. Clinical, Laboratory and Histological Features of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Related Noninflammatory Bullous Pemphigoid. *J Clin Med*. 2021;10(9):1916
295. Nieto-Benito LM, Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Rosell-Díaz ÁM, Parra-Blanco V, Suárez-Fernández R. Defining dipeptidyl peptidase-4 inhibitors-

- related bullous pemphigoid: A single-centre retrospective study. *Experimental Dermatology*. 2021; 30(9):1345-51.
296. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM. Manejo práctico de las enfermedades ampollas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008; 99(6):441-55.
297. Nieto-Benito LM, Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández RM. Clinical outcome and safety profile of rituximab for the treatment of Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors-induced Bullous pemphigoid. *Experimental Dermatology*. 2022; 31(4):641-2.
298. Kridin K, Schwartz N, Cohen AD, Zelber-Sagi S. Mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis of standardized mortality ratios. *The Journal of Dermatology*. 2018; 45(9):1094-100.
299. Chen X, Zhang Y, Luo Z, Wu Y, Niu T, Zheng J, et al. Prognostic factors for mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0264705.
300. 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(1):72-77
301. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proporción de personas mayores de cierta edad por provincia(1488). [Internet]. [Consultado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1488>
302. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyecciones de Población 2020-2070 (Projections of the population 2020-2070). [Internet]. [Consultado el 25 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/pp_2020_2070.pdf
303. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp
304. Pardo A, Ruiz M Ángel, San Martín R. Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud I . 2.ª ed. 2009.
305. Pardo A, Ruiz M Ángel. Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud II. 2ª ed. 2010.
306. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. [Internet]. [Consultado el 29 de marzo de 2023]. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacovigilancia/rcl_2009_2577.pdf

307. The World Medical Association (WMA). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [Consultado el 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
308. Fania L, Di Zenzo G, Didona B, Pilla MA, Sobrino L, Panebianco A, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients during the last decade. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018; 32(4):e153-4.
309. Gravani A, Gaitanis G, Tsironi T, Tigas S, Bassukas ID. Changing prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid: it is the dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(12):e438-9.
310. Reolid A, Muñoz-Aceituno E, Rodríguez-Jiménez P, González-Rojano E, Llamas-Velasco M, Fraga J, et al. Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. A case series and analysis of cases reported in the Spanish pharmacovigilance database. *International Journal of Dermatology*. 2020; 59(2):197-206.
311. Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Esteban Hurtado Á, Ortiz-Salvador JM, Subiabre-Ferrer D, Ferrer-Guillén B, et al. Association Between Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Cohort Study. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020; 111(3):249-53.
312. Guo W, Rathi S, Marquez J, Smith H, Kuruvilla A, Tonnesen MG, Salvemini JN. Prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients in the absence of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2023 Mar 3.
313. 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 79(6):1034-1038.e5.
314. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juventeny E, González-Bueno J, Solà- Bonada N, Cruz-Grullón M, et al. Optimizing drug therapy in frail

- patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32(8):1551-9.
315. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachos B, Gómez-García A, Mauricio D. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(3):588-595
316. 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. *Journal of Investigative Dermatology.* 2019;139(4):835-41.
317. Lambadiari V, Kountouri A, Kousathana F, Korakas E, Kokkalis G, Theotokoglou S, et al. The association of bullous pemphigoid with dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors: a ten-year prospective observational study. *BMC Endocr Disord.* 2021; 21:23.
318. Wu CY, Wu CY, Li CP, Chou YJ, Lin YH, Chang YT. Association between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bullous pemphigoid in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 171:108546
319. Martín-Enguix D, Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutiérrez M, Cabrerizo-Carvajal AM. Asociación entre penfigoide ampolloso y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, e impacto de su retirada. *Aten Primaria.* 2023; 55(4):102586.
320. Chouchane K, Di Zenzo G, Pitocco D, Calabrese L, De Simone C. Bullous pemphigoid in diabetic patients treated by gliptins: the other side of the coin. *J Transl Med.* 2021; 19:520.
321. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour JP, Sera F, Bruckner-Tuderman L, Zambruno G, Borradori L, Hertl M. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(11):2271-80.
322. García-Díez I, España A, Iranzo P. Epitope-spreading phenomena in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2019; 180(5):1267-1268
323. Gómez-Huelgas R, López-Carmona MD. Diabetes in the elderly: primum non nocere. *Rev Clin Esp.* 2017; 217(9):518-9.

324. Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): The PAUEPAD project. *Diabet Med*. 2015; 32:1520---6.
325. Gómez-Huelgas R, Guijarro-Merino R, Zapatero A, Barba R, Guijarro-Contreras A, Tinahones F, et al. The frequency and impact of hypoglycemia among hospitalized patients with diabetes: A population-based study. *J Diabetes Complications*. 2015; 29:1050---5.
326. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Silent hypoglycemias and silent arrhythmias. *Diabetes Care*. 2014; 37:516---20.
327. Sangrós-González FJ, Martínez-Candela J, Avila-Lachica L, Díez-Espino J, Millaruelo-Trillo JM, García-Soidán J, Carrillo Fernández L, Ezkurra Loiola P. Glycaemic control of elderly patients with type 2 diabetes mellitus in Spain (2015) and its relationship with functional capacity and comorbidity. The Escadiane study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2017; 217(9):495-503.
328. Lunati ME, Cimino V, Gandolfi A, Trevisan M, Montefusco L, Pastore I, et al. SGLT2-inhibitors are effective and safe in the elderly: The SOLD study. *Pharmacol Res*. 2022; 183:106396.
329. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, et al. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 174:108737.
330. Formiga F, Rodríguez-Mañas L, Gómez-Huelgas R. [Role of SGLT2 inhibitors in elderly diabetic patients; we should avoid ageism]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016; 51(6):307-8..
331. Monteiro P, Bergenstal RM, Toural E et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Age Ageing*. 2019; 48: 859–66.
332. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in the elderly: analysis from the DECLARETIMI 58 study. *Diabetes Care*. 2020; 43: 468–75.

333. Martínez FA, Serenelli M, Nicolau JC et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation*. 2020; 141: 100–11.
334. Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid. Criterios para la utilización de antidiabéticos no insulínicos en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2, febrero 2020. [Internet]. [Consultado el 25 de enero de 2023]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM050241.pdf>
335. Gómez-Huelgas R, Sabán-Ruiz J, García-Román FJ, Quintela-Fernández N, Seguí-Ripoll JM, Bonilla-Hernández MV, et al. Safety and efficacy of a basal-plus regimen with insulin glargine and insulin glulisine for elderly patients with high cardiovascular risk and type 2 diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*. 2017; 217(4):201-6.
336. Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, Prazny M, Snoek F, Tankova T, et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022; 13(4):619-34.
337. Díez-Fernández A, Cavero-Redondo I, Moreno-Fernández J, Pozuelo-Carrascosa DP, Garrido-Miguel M, Martínez-Vizcaíno V. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019; 56(3):355-64.
338. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(1):45-56.