

Angioedema inducido por metformina

Angioedema induced by metformin.

Edward Jassir Rozo-Ortiz,¹ Ledmar Jovanny Vargas-Rodríguez,² Jessica Paola Jiménez-W,² Juan Sebastián David-Barinas,³ Nancy Lorena Tibana-Puentes³

Resumen

ANTECEDENTES: El angioedema corresponde a un edema que afecta las capas profundas de la piel; esta enfermedad tiene prevalencia de 20 a 25% de la población general, incluidos todos los grupos etarios.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 40 años de edad, procedente de Sáchica, Colombia, con antecedente de diabetes mellitus 2 que recibía tratamiento con biguanidas. Diez días después del inicio del medicamento tuvo un cuadro clínico consistente en edema facial asociado con algia en la hemicara izquierda, parestesia ipsilateral, episodios eméticos y múltiples episodios diarreicos, fue tratada intrahospitalariamente con dexametasona, loratadina y retiro del medicamento hipoglucemiante, con lo que se controlaron los síntomas. Se realizaron múltiples estudios que descartaron padecimientos, como arteritis de arteria temporal, angioedema hereditario y cefalea autonómica, por lo que se consideró angioedema secundario a metformina.

CONCLUSIÓN: Se ha evidenciado un solo caso en el mundo de angioedema secundario a metformina, en una paciente que tuvo un cuadro de anafilaxia; es un efecto adverso poco frecuente; se realizó el diagnóstico diferencial descartando otras posibilidades y finalmente, mediante escala de Naranjo, se clasificó como reacción adversa definitiva.

PALABRAS CLAVE: Hipoglucemiantes; metformina; angioedema; arteritis de células gigantes; angioedema hereditario; cefalalgia autonoma.

Abstract

BACKGROUND: Angioedema is an edema that affects the deep layers of the skin; this disease has prevalence between 20 to 25% of the general population.

CLINICAL CASE: A 40-year-old female patient with diabetes mellitus in treatment with biguanides. She presented 10 days after the start of the drug a clinical picture consisting of facial edema associated with pain in the left side of the face, ipsilateral paresthesias, emetic and diarrhea episodes, she was managed with dexamethasone, loratadine and withdrawal of the hypoglycaemic drug. Multiple studies were performed that ruled out diseases, such as temporal artery arteritis, hereditary angioedema and autonomic headache. For what it was considered angioedema secondary to metformin.

CONCLUSION: The angioedema secondary to metformin has been shown in only one case in the world, in a patient who presented a picture of anaphylaxis, it is a little frequent adverse effect; differential diagnosis was made discarding other possibilities and finally through Naranjo scale it was classified as a definitive adverse reaction.

KEYWORDS: Hypoglycemic agents; Metformin; Angioedema; Giant cell arteritis; Angioedemas, hereditary; Trigeminal autonomic cephalalgias.

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital San Rafael.

² Facultad de Ciencias de la Salud. Hospital San Rafael.

³ Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia.

Recibido: 9 de febrero 2019

Aceptado: 30 de mayo 2019

Correspondencia

Ledmar J Vargas Rodríguez
lejovaro@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rozo-Ortiz EJ, Vargas-Rodríguez LJ, Jiménez-W JP, David-Barinas JS, Tibana-Puentes NL. Angioedema inducido por metformina. Med Int Méx. 2020 marzo-abril;36(2):237-241.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i2.2934>

ANTECEDENTES

El angioedema corresponde a un edema que afecta las capas profundas de la piel;^{1,2} tiene prevalencia de 20 a 25% de la población general, incluidos todos los grupos etarios.^{2,3}

Existen múltiples causas que pueden clasificarse según el mecanismo fisiopatológico mediante el que se produce, entre éstos están los procesos dependientes de la inmunoglobulina E (alergias y atopias, consecuentes a alérgenos específicos),⁴ las afecciones mediadas por complemento (angioedema hereditario y vasculitis),⁵ las no inmunológicas (que están asociadas con el uso de agentes externos o fármacos que estimulan la liberación de mediadores de la inflamación de células cebadas y otras células inmunitarias)⁶ y, finalmente, los angioedemas idiopáticos, que no tienen una causa específica.⁷

El propósito de este artículo es comunicar el caso de una paciente con angioedema secundario a la administración de biguanidas (metformina).

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 40 años de edad, procedente de Sachica, Colombia, con antecedente de diabetes mellitus diagnosticada recientemente (hacia una semana), por lo que se inició tratamiento con metformina a dosis de 850 mg cada 12 horas, quien consultó a urgencias por cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en edema facial que predominaba en la hemicara izquierda, sensación de hormigueo ipsilateral, emesis y múltiples episodios diarreicos.

Al examen físico la paciente estaba en adecuadas condiciones generales, con frecuencia cardiaca de 80 lpm, presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia respiratoria de 12 rpm, alerta, orientada, con angioedema bilateral de predominio izquierdo (**Figura 1**) y parestesia ipsilateral. El resto del examen estaba dentro de la normalidad.



Figura 1. Edema facial de predominio en la hemicara izquierda.

Ante este cuadro se sospechó que la paciente tenía reacción adversa al medicamento, por lo que se decidió modificar el tratamiento hipoglucemiante de metformina a glibenclamida y se administró dexametasona con loratadina.

Al siguiente día, ante alivio del cuadro clínico de la paciente, se decidió dar egreso y se solicitaron estudios ambulatorios para descartar angioedema hereditario y arteritis temporal (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Estudios paraclínicos realizados de manera ambulatoria

Paraclínico	Resultado	Referencia
Anticuerpos anti-Epstein-Barr IgM	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti-Epstein-Barr IgG	Negativo	Negativo
Inmunoglobulina E (UI/mL)	318.80	Menor de 100
Inmunoglobulina G (mg/dl)	871.4	560 a 1800
Inmunoglobulina M /mg/dL)	123.8	45 a 250
Anticuerpos antinucleares (ANAs)	< 1:40 (negativo)	1:40 a 1:60
Anticuerpos anticitoplasma neutrófilos (ANCA)	Negativo	Negativos < 1:16
Complemento C4 (mg/dL)	28.4	15 a 45
Inhibidor C1 (mg/dL)	15.2	14.9 a 22.1
Biopsia de arteria temporal	Normal	Normal

Un mes después la paciente reingresó a urgencias manifestando que los síntomas habían regresado, al interrogarla manifestaba que en el centro de atención de primer nivel le habían reiniciado tratamiento con metformina por mostrar concentraciones altas de glucosa; adicionalmente, los resultados descartaban angioedema hereditario y arteritis temporal. La paciente refirió cefalea que por las características podría haberse tratado de un cuadro trigémico autonómico (cefalea de Horton), por lo que se solicitó valoración con Neurología donde se solicitaron estudios de imagen que descartaron lesiones estructurales intracraneales, por lo que se decidió suspender el tratamiento con metformina y dejar en observación.

Al siguiente día los síntomas se aliviaron sin necesidad de tratamiento médico adicional. Ante esta situación se consideró que la paciente tenía angioedema secundario a la administración de metformina, por lo que se ajustó el manejo hipoglucemiante, con lo que se alivió el cuadro de la paciente. Tres meses después fue valorada nuevamente en consulta externa, donde la paciente manifestó que estaba asintomática y con estudios paraclínicos que evidenciaban buen control metabólico.

Consideraciones éticas

Con base en la resolución 8430 de 1994, se dio el debido consentimiento informado en donde se le explicó a la paciente el objetivo de comunicar el caso en revista científica, se tomaron los datos sociodemográficos, diagnósticos y tratamientos administrados, analizando la evolución clínica de la paciente.

DISCUSIÓN

La primera línea de tratamiento de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus es la metformina.⁸ Éste es un hipoglucemiante oral

del grupo de las biguanidas, que disminuye las concentraciones de glucosa posprandial y aumenta la sensibilidad de la insulina.^{8,9} Entre sus principales efectos adversos están: vómitos, náuseas, diarrea y dolor abdominal, pero debe tenerse en cuenta que también pueden sobrevenir otras reacciones de hipersensibilidad, entre las que encontramos el angioedema y del que se ha comunicado únicamente un caso en el mundo en un paciente con anafilaxia secundaria a la administración de metformina.⁹

El angioedema tiene múltiples diagnósticos diferenciales, que deben descartarse con el fin de ofrecer la mejor oportunidad terapéutica. En el caso comunicado, diferenciamos el caso de una cefalea de Horton, puesto que ésta se distingue por cefalea hemicraneana, dolor facial, junto con signos trigémico-autonómicos (lagrimeo, enrojecimiento facial, inyección conjuntival, rinorrea) y síndrome de Horner, del que nuestra paciente no manifestaba la totalidad de los síntomas, además, no requirió manejo con oxígeno o con bloqueadores de canales de calcio.¹⁰ La arteritis temporal clínicamente se manifiesta como cefalea y angioedema unilateral junto con síntomas constitucionales y, en los casos severos, se acompaña de amaurosis fugaz; sin embargo, la paciente tenía angioedema bilateral y se descartó completamente esta posibilidad mediante el estudio histopatológico.¹¹ Por último, la opción clínicamente más probable según las manifestaciones eran un angioedema hereditario, porque se caracteriza por edema facial bilateral, junto con síntomas gastrointestinales, como se evidenció en el caso; sin embargo, este padecimiento requiere diagnóstico confirmatorio mediante la medición de las concentraciones de C4 e inhibidor del complemento 1, paraclínicos que dieron negativo para el caso comunicado (**Cuadro 2**).¹²

Una vez descartadas estas afecciones y ante alta sospecha de una reacción adversa del

Cuadro 2. Cuadro comparativo de enfermedades con angioedema

	Cefalea de Horton	Angioedema hereditario	Arteritis temporal
Epidemiología	1-4/1000 adultos	1:50,000 habitantes	200 casos/100,000 personas
Dolor	Unilateral	Edema doloroso	Unilateral
Lateralidad	Unilateral	Bilateral	Unilateral
Síntomas concomitantes	Síndrome de Horner ipsilateral, hiperhidrosis, eritema facial, lagrimeo, rinorrea, cefalea intensa	Vómitos, diarreas, laringoespasmos, edema en las extremidades	Amaurosis fugaz, cefalea, claudicación mandibular, pérdida de peso, fiebre, síntomas constitucionales
Causa	Alteración parasimpática craneal	Autosómica dominante	Afección granulomatosa
Diagnóstico	Cuadro clínico y respuesta al manejo	Determinación de las concentraciones séricas de C4, C1-INH	Biopsia de arteria temporal
Tratamiento	Oxígeno, BCC no dihidropiridínicos, triptanes	Icatibanto, andrógenos, ácido tranexámico	Prednisona, metilprednisolona

medicamento, se decidió aplicar la escala de Naranjo (**Cuadro 3**), con la que se obtuvo una puntuación de 9, lo que indica que los síntomas estaban relacionados con la administración de metformina, por tanto, se realizó ajuste del manejo hipoglucemiante, controlando los síntomas y evitando que aparecieran de nuevos las manifestaciones

Entre los mecanismos fisiopatológicos de este padecimiento y según lo evidenciado en los resultados de laboratorio de la paciente, observamos que tenía elevación de la inmunoglobulina E sérica, ante la sospecha de una reacción adversa podríamos mencionar que este caso se trata de un angioedema por alergia a metformina, clasificándolo como Gell y Coombs I, esto explicaría

Cuadro 3. Escala de Naranjo aplicada en nuestro caso

		Sí	No	No se sabe	Puntaje
1	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0	+1
2	¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0	+2
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el fármaco o se administra un antagonista específico?	+1	0	0	+1
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el fármaco?	+2	-1	0	+2
5	¿Existen causas alternativas, distintas al medicamento, que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0	+2
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	-1	0	0
7	¿Se detecta el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0	0
8	¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando la dosis se disminuyó?	+1	0	0	0
9	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0	+1
10	¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	0

RAM definitiva: puntuación ≥ 9 . RAM probable: puntuación 5-8. RAM posible: puntuación 1-4. RAM dudosa: puntuación 0.

por qué el retiro del medicamento, junto con la administración de corticoide y antihistamínico dio buen control de los síntomas.^{13,14}

CONCLUSIÓN

Consideramos que éste es el primer caso de angioedema causado por metformina en Colombia, una reacción poco frecuente, pero que debe tenerse en cuenta en todo paciente al momento de iniciar el tratamiento contra su enfermedad metabólica.

REFERENCIAS

1. Holguín-Gómez L, Vásquez-Ochoa LA, Cardona R. Angioedema. Rev Alerg Mex 2016;63(4):373-384.
2. Cicardi M, Bellis P, Bertazzoni G, Cancian M, Chiesa M, Cremonesi P, et al. Guidance for diagnosis and treatment of acute angioedema in the emergency department: consensus statement by a panel of Italian experts. Int Emerg Med 2013;9(1):85-92. doi: 10.1007/s11739-013-0993-z.
3. Ustariz García CR. Angioedema hereditario. Rev Cubana Hematol Inmunol y Hemoter 2016;32(2):15-30.
4. Tincopa-Wong Óscar W. Urticaria y angioedema: una visión general. Acta Méd Peruana 2014;31(2):111-124.
5. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the diagnosis and treatment of angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26(4):212-221. doi: 10.18176/jiaci.0087.
6. Trentman T, Misra L, Khurmi N. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. Indian J Anaesth 2016;60(8):534-541. doi: 10.4103/0019-5049.187776.
7. Velasco Medina A, Cortés Moralesa G, Barreto Sosa A, Velázquez Sámanoa G. Fisiopatología y avances en el tratamiento del angioedema hereditario. Alergia México 2011;58(2):112-119.
8. Rivas Alpizar EM y cols. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la atención primaria de salud. Revista Finlay 2011;1(3):229-250.
9. Atik D, et al. Angioedema after the first dose of metformin. Am J Emerg Med 2013;31(3):634-635. doi: 10.1016/j.ajem.2012.10.021.
10. Abarca A. Cefalea en racimos. Rev Med Leg de Costa Rica 2016;33(1):140-157.
11. Morales Mora RA. Arteritis de células gigantes. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica 2014;71(613):773-776.
12. Álvarez Paneque O, Portelles Ferrero M, Martínez Ramírez R, Pérez González A. Angioedema hereditario, una enfermedad de fácil confusión en su diagnóstico. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2016; 32(1):150-155.
13. Rheingantz da Cunha Filho R, et al. Angiodema due to oral acitretin and isotretinoin. An Bras Dermatol 2011;86(Supl1):28-30. https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000700006.
14. Cantoa MG, Torres MJ. Urticaria, angioedema, alergia a medicamentos. Medicine 2009;10(34):2249-56.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.