

11220
9

2-91



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Servicio de Inmunología Clínica y Alergia
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo " XXI "
Instituto Mexicano del Seguro Social

ALERGIA A INSULINA
REVISION DE CASOS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA
P R E S E N T A
DR. EZRI RUIZ BARRERA

ASESOR: DR. SALVADOR MARTINEZ-CAIRO CUETO



FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

Febrero de 1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- MATERIAL Y METODOS.....	7
3.- PRESENTACION DE CASOS.....	8
4.- RESULTADOS.....	13
5.- DISCUSION.....	16
6.- BIBLIOGRAFIA.....	18

INTRODUCCION

El empleo de la insulina exógena de origen animal (bovina y porcina) para el control de la Diabetes Mellitus ha constituido uno de los mayores avances de la ciencia médica. Sin embargo, al igual que lo que ocurre con el empleo de la mayoría de los fármacos, el tratamiento insulínico no se encuentra libre de efectos adversos. Han sido reportadas una serie de reacciones adversas secundarias a la administración de insulina exógena, entre las que se incluyen principalmente: hipoglucemia, lipodistrofia (atrofia e hipertrofia), formación de cicatrices (1,2), edema insulínico (3) y reacciones mediadas inmunológicamente, como son la alergia y resistencia a la insulina (4,5). Estas últimas pueden no ser del todo inesperadas, ya que la insulina es una proteína extraña y por lo tanto, capaz de originar una serie de respuestas mediadas inmunológicamente.

La insulina es una hormona protéica, cuya molécula consiste de dos cadenas polipeptídicas (A y B) conectadas por puentes disulfuro (6,7). La cadena A es ácida y consta de 21 aminoácidos, existiendo puentes disulfuro intracadena entre las posiciones 6 y 11. En tanto que la cadena B la cual es básica, tiene 30 aminoácidos. Aunque pueden existir considerables variaciones específicas de especie en la secuencia de aminoácidos, algunas de estas especies animales difieren muy poco de la insulina humana. La insulina de res difiere de la insulina humana en la posiciones 8 y 10 de la cadena A y en la posición 30 de la cadena B. La insulina porcina y humana son casi idénticas, difiriendo solamente en la posición 30 de la cadena B (6,7).

La insulina porcina es probablemente, al menos en la mayoría de los casos la preparación menos alérgica (8). Las

pruebas cutáneas practicadas en pacientes alérgicos a la insulina confirman este dato. Pacientes que reciben mezclas de insulina porcina/bovina, en el momento de una reacción sistémica, generalmente presentan una menor reactividad cutánea para la insulina porcina que para la bovina (9).

Las preparaciones comerciales de insulina heteróloga son reconocidas como extrañas por el sistema inmune y pueden dar origen a una variedad de respuestas mediadas por el sistema inmune humoral y celular en la mayoría de las personas que son tratadas con insulina (10-12). Ha sido reportado que hasta un 40-50% de los pacientes diabéticos que son tratados con insulina presentan una reactividad cutánea positiva para insulina, así como anticuerpos IgE anti-insulina determinados *in vitro* (11,13). Por otra parte no se ha encontrado correlación positiva con la edad, duración de la Diabetes Mellitus, control de la enfermedad o con historia de enfermedad alérgica (13).

Las respuestas mediadas inmunológicamente pueden resultar en indeceables complicaciones de la terapia con insulina, e incluyen las reacciones de alergia y resistencia a la insulina (14,15).

La resistencia a la insulina se define como la necesidad de 200 Us o más de insulina al día, durante más de dos días en ausencia de cetoacidosis, obesidad, endocrinopatía o infección (16,17). Este tipo de reacción es mediada por anticuerpos de la clase IgG (16-18). Ha sido también reportada resistencia a la insulina como complicación del tratamiento desensibilizante para la alergia a la insulina (19). Los anticuerpos IgG producidos con el tratamiento desensibilizante pueden bloquear la interacción de la insulina con la IgE fija a tejido pero, además iniciar un incremento significativo en la capacidad de unión a la insulina sérica total y producir una resistencia a la insulina.

La alergia a la insulina es una complicación bien reconocida de la terapia con insulina. Las manifestaciones alérgicas pueden variar desde reacciones locales en el sitio de la inyección hasta reacciones generalizadas con urticaria y angioedema (9,15,20).

El desarrollo de alergia a insulina es observado de manera más frecuente en aquellos pacientes, quienes llevan un tratamiento discontinuo con insulina (15,20,21).

La alergia local a insulina se manifiesta por reacciones dérmicas sintomáticas, las cuales se presentan en el sitio de la inyección de insulina. Ocurre en diabéticos tratados con insulina durante las primeras semanas de su administración (10,12). La reactividad usualmente disminuye en forma espontánea con la administración continua de insulina (9,22).

Las reacciones alérgicas locales a insulina ocurren en casi la mitad de todos los pacientes diabéticos que reciben insulina, pero tienen significancia clínica en menos del 5% de los pacientes (16,17).

Los mecanismos de hipersensibilidad que han sido involucrados en las reacciones locales pueden ser de tres tipos:

a) Reacción de tipo I (Gell y Coombs), la cuál es mediada por anticuerpos IgE, que clínicamente se manifiestan por reacciones de roncha y eritema que aparecen en los primeros 15-20 minutos en el sitio de aplicación de insulina, alcanzando su máxima intensidad a los 15 minutos, y remiten en 1 a 2 horas después, para recurrir entre 2 y 6 horas de la aplicación de la insulina (reacción de fase tardía dependiente de IgE) caracterizada clínicamente por edema, dolor y prurito intenso. Pueden persistir hasta 24 horas, y son transferibles a través del suero (reacción de Prausnitz-Küstner) (17,23).

b) Reaccion tipo III o tipo Arthus, la cuál es mediada por complejos inmunes. Estas reacciones ocurren raramente y se desarrollan entre las 4 y 6 horas posterior a la aplicación de insulina, y alcanzan su pico a las 12 horas. Clínicamente se caracterizan por induración, edema y prurito, sin ser precedidas por reacción de roncha y eritema, y no son transferibles en suero (17,23).

c) Reaccion tipo IV o de hipersensibilidad tardía. Estas reacciones se desarrollan 8 a 12 horas después de la inyección de insulina, alcanzando su pico a las 24 horas. No son precedidas por reacciones de roncha y eritema, además de no ser transferibles por suero. Clínicamente se manifiestan con prurito, induración con bordes circunscritos y dolor (17,23).

Las reacciones locales a insulina por lo general no requieren tratamiento, ya que tienden a remitir en forma espontánea con la administración continua de insulina (9,22). Las reacciones severas y recurrentes pueden requerir la administración de antihistamínicos por vía oral, aplicación de corticoides locales o la división de la dosis en varios sitios de aplicación, pero nunca suspender la administración de insulina (16,17,22).

La alergia sistémica a insulina es poco frecuente, con una incidencia reportada de 0.1 a 0.2% (17). Ocurre más frecuentemente en pacientes previamente sensibilizados, que reinician la administración de insulina, por lo general después de varios años de haber interrumpido el tratamiento (17,21). Aunque está reportado que ocurre también en pacientes sin interrupción previa de su tratamiento (20-22).

Clínicamente la manifestación más frecuente es la urticaria generalizada (20-22,24-25). Estas reacciones son media-

das por anticuerpos IgE dirigidos contra la molécula de insulina (27), aunque también se ha reportado que están dirigidos contra sus contaminantes (9).

La mayoría de los pacientes con alergia sistémica a la insulina tienen pruebas cutáneas mediadas por IgE positivas para todas las preparaciones comerciales de insulina (22). Esta reactividad tiende a disminuir después de la desensibilización (17,20).

El manejo de las reacciones sistémicas a la insulina en pacientes diabéticos insulino-dependientes requiere intervención terapéutica para continuar su administración. Cuando la reacción ocurre dentro de las primeras 24 horas, está indicada una reducción de la dosis a un tercio o un cuarto, y entonces iniciar incrementos diarios de 2 a 5 Us por día (16,17,20). Si la administración de la insulina fué suspendida por más de 48 horas, y el paciente requiere de continuar con su administración, es necesario la desensibilización (16,17,20,21). El procedimiento de desensibilización a insulina puede efectuarse de manera rápida (tabla No.1) cuando existe una situación de urgencia (Ej; cetoacidosis diabética), en una unidad de terapia intensiva. Cuando no existe alguna situación de urgencia dicho procedimiento puede llevarse a cabo en varios días (tabla No.2).

OBJETIVO

La finalidad de la presente revisión de casos, es describir las características clínicas y evolución de la alergia a la insulina en 8 pacientes. Así como evaluar la respuesta clínica y eficacia al manejo con desensibilización a insulina en pacientes que requirieron de continuar con su administración.

Tabla No. 1

Esquema de desensibilización rápida.

No.	Dosis*	Concentración(U/ml)	Vol.(ml)	Dosis .s ³
1		0.0001	0.10	0.0001**
2		0.001	0.10	0.0001
3		0.01	0.10	0.001
4		0.01	0.50	0.005
5		0.1	0.10	0.01
6		0.1	0.50	0.05
7		1.0	0.10	0.1
8		1.0	0.20	0.2
9		1.0	0.50	0.5
10		10.0	0.10	1.0
11		10.0	0.20	2.0
12		10.0	0.40	4.0
13		10.0	0.80	8.0
14		100.0	0.10	10.0****

*Administración subcutánea cada 15-30 minutos

**Dosis inicial y fuente de insulina basados en la reactividad de las pruebas cutáneas intradérmicas.

***Las dosis siguientes pueden duplicarse hasta alcanzar la cantidad deseada.

Tabla No. 2

Esquema de desensibilización lenta.

Día	Hora	Concentración(U/ml)	Volumen(ml)	Dosis(U)*
1	7:30	0.0001	0.1	0.00001**
	12:00	0.001	0.1	0.0001
	16:00	0.01	0.1	0.001
2	7:30	0.1	0.1	
	12:00	1.0	0.1	0.01
	16:30	10.0	0.1	1.0
3	7:30	100.0	0.02	2.0
	12:00	100.0	0.04	4.0
	16:30	100.0	0.08	8.0
4	7:30	100.0	0.12	12.0
	12:00	100.0	0.16	16.0
5	7:30	100.0	0.20	20.0

* Al principio se utiliza insulina normal. Al tercer día debe considerarse el empleo de preparados de insulina de acción intermedia.

**La dosis inicial y la fuente de insulina se basan en la reactividad a las pruebas cutáneas intradérmicas.

(G.J.Lawlor, Jr, T.J.Fischer. Manual de alergia e Inmunología)

MATERIAL Y METODOS

Se evaluaron 8 pacientes con Diabetes Mellitus, enviados del servicio de Endocrinología con diagnóstico de alergia a insulina, a la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional.

Se investigó historia de Diabetes Mellitus, antecedentes familiares y personales de alergia, y se interrogó de manera intencionada sobre inicio de manifestaciones clínicas de alergia y sus características, así como su relación causa-efecto con la administración de insulina.

Se decidió su internamiento para aplicación de pruebas cutáneas intradérmicas, y en caso necesario desensibilización a insulina.

Se aplicaron pruebas cutáneas intradérmicas a diferentes concentraciones de insulina, y se valoró la reacción de roncha y eritema. Se empleó insulina bovina y porcina de acción rápida, purificada cromatográficamente 100 Us/ml (fabricada por Eli Lilly and Company). Se empleó como control solución de Evans.

Se tomó muestra de sangre venosa para realización de MIF a insulina, el cuál se efectuó en el laboratorio del servicio de Alergia e Inmunología Clínica.

Finalmente de acuerdo a la reactividad encontrada en las pruebas cutáneas intradérmicas, se efectuó desensibilización a insulina (tabla No.1) en aquellos pacientes que requirieron continuar con la administración de insulina para su control metabólico, y que resultaron alérgicos a insulina.

PRESENTACION DE CASOS

Paciente No.1

Femenino de 51 años de edad, con historia de Diabetes Mellitus de 30 años de evolución, controlada con hipoglucemiantes orales. En 1979 inicia tratamiento con insulina bovina (30 Us) la cuál fué suspendida 1 año después por presentar urticaria generalizada. En 1980 se practicó MIF a insulina que resultó positivo, y se efectuó desensibilización presentando 20 días después nueva reacción urticarial generalizada, por lo cuál se suspende tratamiento con insulina y continuó control con hipoglucemiantes orales. En 1987 se intentó nuevamente tratamiento con insulina presentando reacción sistémica con urticaria e hipotensión. En 1988 por requerir control con insulina es hospitalizada para efectuar desensibilización a insulina. Se practicó MIF que resultó positivo (30%), y pruebas cutáneas que fueron positivas (1:100,000,000). Se desensibilizó con esquema rápido, y se estabilizó su tratamiento en 30 Us, sin presentar en la actualidad reacción a insulina.

Paciente No.2

Femenino de 68 años de edad, con obesidad grado II, con antecedentes de alergia a penicilina (urticaria generalizada). Tiene historia de Diabetes Mellitus de 13 años de evolución controlada inicialmente con hipoglucemiantes orales y dieta. En 1984 inició tratamiento con insulina bovina que fué suspendida ocasionalmente por cuadros de hipoglucemia. Hace 1 año y 8 meses presentó reacción urticarial localizada al sitio de aplicación, dicho cuadro persistió durante 1 mes remitiendo parcialmente con la disminución de la dosis y la administración de antihistamínicos. Presentó 1 mes después cuadro de urticaria generalizada y angioedema facial posterior a la aplicación de insulina por lo que fué suspendida su administración, y reinició control con hipoglucemiantes orales. Hace 1 año

por descontrol metabólico y requerimiento de insulina es hospitalizada para desensibilización a insulina. Se practicaron pruebas cutáneas que fueron positivas (1:100,000,000) y MIF a insulina que resultó también positivo (28%). Inicialmente fué manejada con antihistamínicos y con insulina a bajas dosis (5 Us) con incrementos graduales, persistiendo la reacción urticarial generalizada. Se practicó desensibilización con esquema rápido y se estabilizó su tratamiento con 25 Us, sin presentar reacción adversa en la actualidad.

Paciente No.3

Femenino de 54 años de edad, con antecedentes de alergia a penicilina y sulfas con los cuales presenta urticaria generalizada y angioedema. Tiene historia de Diabetes Mellitus de 23 años de evolución, inicialmente controlada con hipoglucemiantes orales y dieta. Inició en 1983 tratamiento con insulina bovina, el cuál suspendió en 1985 por presentar urticaria generalizada y angioedema facial, así como dificultad respiratoria posterior a la aplicación de insulina. En 1988 sufrió infarto agudo del miocardio, y descompensación metabólica por lo que se administra insulina porcina presentando shock anafiláctico. En 1989 es hospitalizada para desensibilización a insulina practicándose MIF a insulina que resultó positivo (50%) y pruebas cutáneas que fueron positivas (1:10,000,000). Se desensibilizó a insulina con esquema rápido, y se estabilizó su tratamiento con 35 Us, sin presentar actualmente reacción a la insulina.

Paciente No.4

Masculino de 56 años de edad, con antecedente de alergia a las sulfas con las cuales presenta urticaria generalizada. Tiene historia de Diabetes Mellitus de 7 años de evolución tratada inicialmente con dieta e hipoglucemiantes orales. Recibió hace 6 años insulina bovina (20 Us) para control metabó-

lico, siendo suspendida su administración 6 meses después por presentar urticaria generalizada posterior a la aplicación de insulina. En 1989 por descompensación metabólica secundaria a proceso infeccioso, es hospitalizada para practicar desensibilización a insulina. Se practicaron pruebas cutáneas que resultaron positivas (1:100,000,000), y se efectuó desensibilización con esquema rápido. Se estabilizó su tratamiento en 15 Us, encontrándose actualmente sin manifestaciones de alergia a insulina.

Paciente No.5

Femenino de 64 años de edad, con historia de Diabetes Mellitus de 6 años de evolución que fué manejada inicialmente con insulina bovina (20 Us), presentando 3 meses después cuadro de urticaria generalizada de leve intensidad posterior a la aplicación de insulina. Su cuadro clínico evolucionó con mayor intensidad y se acompañó de angioedema facial. Fué manejada cambiando insulina bovina por insulina porcina, sin embargo sus manifestaciones clínicas persistieron, por lo cuál fué suspendida su administración. Actualmente bajo control con dieta e hipoglucemiantes orales.

Paciente No.6

Femenino de 52 años de edad, con antecedente de alergia a la penicilina y al ácido nalidixico con los que presenta urticaria y angioedema. Tiene antecedente de haber recibido insulina hace 20 años durante un período de 4 meses por haber presentado hiperglucemia durante su embarazo. Tiene historia de Diabetes Mellitus de 14 años de evolución controlada con dieta e hipoglucemiantes orales. En 1987 inicia tratamiento con insulina bovina (90 Us), presentando año y medio después urticaria generalizada y angioedema facial acompañándose de hipotensión, lo cuál motiva la suspensión del tratamiento con insulina. En 1989 se intenta nuevamente la aplicación de

insulina y presenta nueva reacción sistémica con urticaria y angioedema. Es hospitalizada para su desensibilización a insulina, y se practican pruebas cutáneas que resultan positivas (1:100,000), y MIF a insulina que resulta negativo. Se practicó desensibilización a insulina con esquema rápido y se estabilizó su tratamiento con 25 Us, sin presentar reacción adversa en la actualidad.

Paciente No.7

Femenino de 54 años de edad, con antecedente de alergia a la penicilina que se manifiesta con urticaria y angioedema. Tiene historia de Diabetes Mellitus de 21 años de evolución tratada con dieta e hipoglucemiantes orales. En 1987 se inició tratamiento con insulina bovina (25 Us) el cuál continuó durante año y medio, en que presentó rash generalizado, hipotensión y dificultad respiratoria. Se intentó control con drogas hipoglucemiantes no logrando control de su hiperglucemia, por lo que hace 1 año se ingresa para desensibilización a la insulina. Se practicaron pruebas cutáneas que resultaron positivas (1:1000,000). Se realizó desensibilización con esquema rápido y se estabilizó su tratamiento en 20 Us, que recibe actualmente sin presentar reacción adversa.

Paciente No.8

Femenino de 49 años de edad, con historia de Diabetes Mellitus de 19 años de evolución, inicialmente controlada con hipoglucemiantes orales. Tiene antecedente de hospitalizaciones múltiples por descontrol metabólico, que requirieron manejo con insulina durante su estancia hospitalaria. En 1982 inició manejo con insulina bovina (20 Us), presentando 1 año después reacción de roncha y eritema localizada al sitio de aplicación de insulina y de aparición inmediata. Es suspendida 1 mes después la aplicación de insulina por

persistencia de la reacción local. Reinició control con drogas hipoglucemiantes. En 1989 por descontrol metabólico se reinició tratamiento con insulina porcina (25 Us), presentando 1 mes después reacción localizada al sitio de aplicación, caracterizada por induración y dolor local, que apareció en forma tardía (al día siguiente) por lo que se suspendió su administración. Es hospitalizada para su control metabólico y desensibilización a insulina. Se practicó MIF a insulina que resultó positivo (50%), y pruebas cutáneas a la insulina que resultaron negativas. Se logró su control metabólico con dieta e hipoglucemiantes orales, por lo que no se realizó desensibilización.

RESULTADOS

Se evaluaron 8 pacientes, 7 mujeres y 1 hombre, con diagnóstico de alergia a insulina. Con un promedio de edad de 56 años (rango 49-68).

Se encontraron en 5 pacientes antecedentes personales de alergia a medicamentos; 4 a penicilina, 2 a sulfas y 1 al ácido nalidixico. Las manifestaciones clínicas en estos pacientes fueron urticaria generalizada y angioedema.

Dos de los pacientes con alergia a insulina tuvieron el antecedente de interrupción de la administración de insulina, en forma previa a la aparición de reacción a la insulina; En el primer paciente la reacción inicial fué local y posteriormente evolucionó a una reacción sistémica. En el segundo paciente la reacción fué sistémica desde su inicio. En los 6 pacientes restantes las manifestaciones clínicas de alergia a insulina se presentaron sin existir interrupción previa de la administración de insulina.

El tiempo de presentación de la reacción a insulina varió desde 3 meses hasta 4 años y medio después del inicio de la administración.

Las manifestaciones clínicas fueron predominantemente sistémicas; Urticaria (6 pacientes), angioedema (3 pacientes), hipotensión (3 pacientes), broncoespasmo (2 pacientes), rash generalizado (1 paciente), y en 2 pacientes la manifestación inicial fueron lesiones locales.

En 7 de los 8 pacientes se practicaron pruebas cutáneas, resultando positivas en 6 pacientes; 1 con reacción local y 5 con reacción sistémica. El paciente con pruebas cutáneas negativas tuvo reacción local.

El MIF a insulina se practicó en 5 de los pacientes, resultando positivo en 4; 2 con reacción sistémica y 2 con reacción local. Resultó negativo en 1 paciente con reacción sistémica.

El manejo de la alergia a insulina mediante el esquema de desensibilización rápida (tabla No.1) se realizó en 6 pacientes que requerían de continuar con la administración de insulina. La respuesta a este procedimiento fué favorable en un 100%, permitiendo a los pacientes continuar actualmente con la administración de insulina sin presentar reacciones adversas a la misma. En los 2 pacientes restantes se logró su control metabólico mediante dieta e hipoglucemiantes orales.

Paciente No.	Edad	Sexo	Historia D.M.	Tratamiento con Insulina	Reacción local	Cuadro Clínico	Pruebas cutáneas	MIF insulina	Antecedente Alergia
1	54a.	Fem	23a.	2 a.	no	Urticaria angioedema Broncoespasmo	+	+	Penicilina Sulfas
2	68a.	Fem	13a.	5 a.	si	Urticaria Angioedema	+	+	Penicilina
3	64a.	Fem	6a.	3 m.	no	Urticaria			
4	52a.	Misc	20a.	18 m.	ni	Urticaria Angioedema Hipotensión	+	-	Penicilina Ac.Nalidixico
5	56a.	Fem	7a.	6 m.	no	Urticaria	+		Sulfas
6	51a.	Fem	30a.	1 a.	no	Urticaria Hipotensión.	+	+	
7	54a.	Fem	21a.	2 a.	no	Rash Broncoespasmo	+		Penicilina
8	49a.	Fem	19a.	1 a.	si		-	+	

DISCUSION

Aún cuando hasta en un 40-50% de los pacientes diabéticos que son tratados con insulina presentan una reactividad a las pruebas cutáneas sin presentar manifestaciones clínicas de alergia (11,13), la alergia a la insulina es poco frecuente, con una incidencia reportada del 0.1 al 0.2% (17).

Ha sido reportado previamente, que la reactividad cutánea ocurre de igual manera en pacientes diabéticos con o sin historia familiar o personal de alergia (13). En la presente revisión se encontró en 5 e los 8 pacientes antecedentes de alergia a medicamentos, que clínicamente se manifestó por reacciones sistémicas de urticaria y angioedema.

Otra característica reportada de la alergia a insulina es su presentación más frecuente en pacientes que han interrumpido su tratamiento y lo reanudan años más tarde (17,21). En nuestros pacientes este antecedente sólo fué encontrado en 2 pacientes, en quienes se manifestó con una reacción local en uno de ellos y en el otro mediante reacción sistémica.

La aparición de la alergia a insulina después de iniciar con su administración varió desde 3 meses hasta los 4 años, no encontrando relación con el tiempo de tratamiento con insulina y la presentación de la reacción.

En relación al cuadro clínico, en 2 pacientes la reacción fué local; El primer paciente presentó una reacción inmediata a la administración de insulina, caracterizada por reacción de roncha y eritema, y que clínicamente correspondió a una reacción de tipo I (Gell y Coombs). En el segundo paciente la reacción local inicial fué similar, pero posterior a la interrupción del tratamiento y su reanudación, la reacción pareció corresponder a una reacción de hipersensibilidad tardía o tipo IV. En los restantes 6 pacientes la reacción

inicial a la insulina se manifestó de manera sistémica con urticaria y angioedema.

En 7 pacientes se practicaron pruebas cutáneas que resultaron positivas en 6 de los pacientes; 1 con reacción local y 5 con reacción sistémica. Fueron negativas en 1 paciente el cuál presentó reacción local. Ha sido previamente reportado que la mayoría de los pacientes con alergia sistémica a la insulina tienen pruebas cutáneas mediadas por IgE positivas para todas las preparaciones comerciales de insulina (22), lo cuál fué observado en la presente revisión. Sin embargo dada la reactividad reportada a las pruebas cutáneas en pacientes diabéticos tratados con insulina (11,13), las pruebas cutáneas tienen principalmente un valor predictivo negativo en el diagnóstico del paciente.

El MIF a insulina que se realizó en 5 pacientes, resultó positivo en 4; 2 pacientes con reacción local y 2 con reacción sistémica. Fué negativo en 1 paciente el cuál tuvo una reacción sistémica. Su positividad nos indica que el paciente se encuentra sensibilizado.

La desensibilización a insulina se realizó en aquellos pacientes en los cuales el servicio de Endocrinología consideró necesaria la administración de insulina. Este procedimiento se efectuó en base a esquema rápido (tabla No.1) de desensibilización, no presentándose reacciones adversas durante el mismo. La respuesta clínica fué favorable, permitiendo la reinstalación de la terapéutica con insulina de manera segura en pacientes con alergia a la insulina.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Poulson J.E.; Insulin: Desirable and undesirable effects.
Acta Med Scand 476:91;1967.
- 2.- Edward A. Benson, Patricia Mc, Christina Wong, P.C. Wu, Paul N.Fredhund, Rose R.T Yuend. Insulin Autoimmunity as a cause of hypoglycemia.
Arch Intern Med 144:2351;1984.
- 3.- Kroll,L.P., and Zorrillin, E.: Disorders of the skin in diabetes.
In Marble A., White,P., Bradley,R.F., and Kroll,L.P., editors: Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia,1971, Lea & Febiger, Publishers. P.659.
- 4.- De Swarte,R.D.; Drug Allergy. in Patterson,R., editor: Allergic diseases. Philadelphia, 1972,J.B. Lippincott Company,P.479.
- 5.- Norman H. Engbring, John A. Arkins, and Edward J. Lennon. Insulin Allergy and Insulin Resistance.
J Allergy 33:62;1962.
- 6.- David W. Martin Jr., Peter A. Mages and Victor W. Radwell. Bioquímica de Harper; Gerold M. Grodsky. Química y funciones de las hormonas. III Páncreas y sistema gastrointestinal. Editorial Manual Moderno 1984,9ª edición, P.515.
- 7.- Williams, R.H., and Parte, D.Jr.; The pancreas, in Williams,R.H., editor: Textbook of endocrinology, Philadelphia, 1974, W.B. Saunders Company, p.504.
- 8.- Rosalyn S. Yalow, and Solomon A. Berson. Immunologic aspects of insulin.
Am Jour of Med 31:882;1961.
- 9.- Lieberman, P., Patterson, R., Metz, R., and Lucena,G.: Allergic reactions to insulin.
J A M A 215:1106;1971.
- 10.- Patterson R., Lucena G., Metz R., Roberts M.: Reaginic antibody against insulin demonstration of antigenic distinction between and extracted insulin.
J Immunol 103:1061;1969.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 11.- Dinesh Kumar. Anti-insulin IgE in Diabetes.
J Clin Endocrinol Metab 45:1159;1977.
- 12.- Fauld W.A., Girard J.P., Welscher H.D.: Cell-mediated immunity to insulin and its polypeptide chains in insulin-treated diabetes.
Int Arch Allergy Appl Immunol 48:364;1975.
- 13.- John A.Arkins., Norman H. Engbring, and Edward J. Lennon. The incidence of skin reactivity to insulin in diabetic patients.
J Allergy 33:69;1962.
- 14.- Kahn C.R., Rosenthal A.S.: Immunologic reactions to insulin. Insulin Allergy, insulin resistance and the autoimmune insulin syndrome.
Diabetes Care 2:283;1979.
- 15.- de Shazo R.D., Levinson A.S., Boehm T.M., Evans R., Ward G.Jr.: Severe persistent biphasic local (immediate and late) skin reactions to insulin.
J Allergy Clin Immunol 59:161;1977.
- 16.- G.J.Lawlor Jr., T.J.Fischer. Manual de alergia e inmunologia. Michael H.Mellon, Michael Schatz and Roy Patterson. Alergia a fármacos. Alergia y resistencia a insulina. Editorial Salvat 1985, 1ª edición, p.269.
- 17.- John A.Anderson, N.Franklin Adkinson Jr. Allergic reactions to Drugs and Biologic agents. Insulin Allergy.
J A M A 258:2896;1987.
- 18.- Roy Patterson., John O'Rourke., Mary Roberts and Irena Susko. Immunologic Reactions Against insulin. I. IgG anti-insulin and insulin resistance.
The Jour of Immunol.110:1126;1973.
- 19.- Lee A. Witters., John L.Ohman., Gordon C. Weir., Laurie W. Raymond and Francis C.Lowell. Insulin Antibodies in the pathogenesis of insulin Allergy and Resistance.
The Am Jour of Med 63:703;1977.
- 20.- Lampkin M., Lieberman P., Hashimoto K., Morohashi H., Sullivan,P.: Allergic reactins to insulin.
J Allergy Clin Immunol 58:213;1976.

- 21.- Mattson J.R., Patterson R., and Roberts M.: Insulin therapy in patients with systemic insulin Allergy.
Arch Intern Med 135:818;1975.
- 22.- Leslie C. Grammer, Peter Y. Chen and Roy Patterson. Evaluation and management of insulin Allergy.
J Allergy Clin Immunol 75:250;1983.
- 23.- Richard D. de Shazo, Timothy M. Boehm, Dinesh Kumar, John A. Galloway and Harold F. Dvorak.
Dermal hypersensitivity reactions to insulin: correlations of three patterns to their histopathology.
J Allergy Clin Immunol 69:229;1982.
- 24.- Peter Small and Sam Lerman. Human Insulin Allergy.
Ann of Allergy 53:39;1984.
- 25.- P. Silverstone. Generalized Allergic reaction to human insulin.
Brittish Med Jour 292:933;1986.
- 26.- Ved V. Gossain, David R. Rovner and Kanwall Mohan. Systemic Allergy to human (recombinant DNA) insulin.
Ann of Allergy 55:116;1985.
- 27.- Roy Patterson, C.J. Mellies and Mary Roberts. Immunologic reactions against insulin. III IgE anti-insulin, insulin allergy and combined IgE and IgG immunologic insulin resistance.
The Jour of Immunology 110:1135;1973.
- 28.- Leslie C. Grammer, Boyd E. Metzger, Roy Patterson. Cutaneous Allergy to human (recombinant DNA) insulin.
J A M A 251:1459;1984.
- 29.- Michael A. Ganz, Terry Unterman, Mary Roberts, Rogelio Uy, Sindarshon Sahgal, Max Samter and Leslie C. Grammer. Resistance and Allergy to recombinant human insulin.
J Allergy Clin Immunol 86:45;1990.
- 30.- Roy Patterson, Mary Roberts, and Leslie C. Grammer. Insulin Allergy: re-evaluation after two decades.
Ann of Allergy 64:459;1990.