

Reacciones inmunes por insulina y su tratamiento

J. Cuéllar Cariñanos¹, J.J. Liñana Santafé², A. Muñoz Cano²,
L.J. Cuéllar Cariñanos³

Med Mil (Esp) 1999; 55 (1): 30-33

RESUMEN

La incidencia de reacciones de causa inmunológica a la insulina ha disminuido durante los últimos años, probablemente debido al uso de insulina humana recombinante. Las reacciones adversas a la insulina ocurren en un 5-10% de los pacientes tratados con insulina. Pueden ser reacciones locales, que son las más frecuentes, o más raramente sistémicas. La resistencia insulínica consiste en un tipo diferente de reacción inmunológica. El diagnóstico de alergia a la insulina se basa en la historia clínica, las pruebas cutáneas y los análisis serológicos. El tratamiento varía según la severidad y el tipo de la reacción. Cuando la insulino terapia es imprescindible, se puede llevar a cabo un protocolo de desensibilización.

PALABRAS CLAVE: Insulina - Hipersensibilidad - Reacción adversa - Desensibilización.

INTRODUCCIÓN

La insulina es una hormona secretada por las células beta pancreáticas, que tiene efectos reguladores sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. La molécula de insulina está formada por dos cadenas polipeptídicas cuya secuencia de aminoácidos varía según la especie animal de la que proceda, así la insulina humana difiere en 3 aminoácidos de la bovina y en 1 de la porcina. Esto explica por qué la insulina bovina suele ser más alergénica para el hombre que la porcina y ésta a su vez lo es más que la insulina humana recombinante que presenta una secuencia de aminoácidos idéntica a la insulina humana endógena. No es activa vía oral, debiendo suministrarse por vía parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa). Es un fármaco esencial en el tratamiento de la diabetes mellitus, y desde que se consiguió aislar en 1922 y se introdujo en la clínica, ha permitido llevar una vida prácticamente normal a un número muy importante de pacientes diabéticos.

La incidencia de reacciones de causa inmunológica a la insulina ha disminuido en los últimos años (1-3) y es posible que ello se deba al menor uso de insulinas animales y a la creciente utilización de insulina humana de origen recombinante. Sin embargo, se han descrito reacciones alérgicas a la insulina humana recombinante en pacientes que previamente habían recibido insulinas de origen bovino o porcino, posiblemente debido a reactividad cruzada entre ellas (2). También se han descrito reac-

ciones alérgicas graves en pacientes que recibieron insulina por primera vez (4,5). Se piensa que estas reacciones alérgicas primarias pueden deberse a cambios en la estructura terciaria de la insulina o bien a modificaciones que puede sufrir a lo largo de la vía de administración, como pueden ser unión a proteínas hísticas, polimerización, cambios de configuración (6). Pese a que la prevalencia exacta de reacciones alérgicas a la insulina es desconocida, un 2-3% de los pacientes que reciben insulina pueden experimentar reacciones, aunque habitualmente son leves (7). Las reacciones sistémicas son muy raras en pacientes tratados con insulinas purificadas.

Las reacciones de hipersensibilidad frente a insulinas retardadas, que utilizan cinc o sulfato de protamina para entorpecer la absorción de insulina, son también excepcionales, aunque el 40% de los pacientes tratados con insulina NPH presentan anticuerpos antiprotamina. Sin embargo se conocen casos de anafilaxia en pacientes tratados con insulina NPH tras suspender la anticoagulación con heparina (8,9).

CLÍNICA

Habitualmente los pacientes alérgicos a la insulina la han recibido de forma discontinua. Las reacciones alérgicas desencadenadas pueden ser tanto locales como generalizadas:

Reacciones locales.—Pueden ser:

- *Inmediatas:* constituyen la mayoría de las reacciones a la insulina presentándose en un 5-15% de los pacientes tratados. Su mecanismo es IgE mediado. Consisten en eritema, prurito e induración en el lugar de la inyección. Ocurren entre 1 y 24 horas tras su administración. De forma ocasional progresan produciendo una induración dolorosa que puede persistir varios días. Habitualmente aparecen en las 2 primeras semanas tras la iniciación del

¹ Cap. San. (Med.), en formación en el Servicio de Alergia del Hospital La Fe (Valencia).

² Servicio de Alergia. Hospital La Fe. Valencia.

³ Cap. San. (Med.), en formación en el Servicio de Hematología del Hospital Gómez Ulla (Madrid).

Dirección para la correspondencia: José Cuéllar Cariñanos. C/ Sagunto n.º 17, 3.º, puerta 12. 46009 Valencia.

Recibido: 3 de julio de 1998

Aceptado: 4 de mayo de 1999

tratamiento insulínico y suelen desaparecer 3-4 semanas después de manera espontánea en el 90% de los individuos persistiendo en el 5% durante 6-12 meses. No deben ser motivo de interrupción de la insulino terapia, pues su posterior reintroducción podría desencadenar reacciones sistémicas, siempre más graves. Se debe prestar especial atención a las reacciones locales que progresivamente incrementen su tamaño e intensidad, ya que éstas podrían ser el aviso de una posible reacción sistémica, siempre más grave (7).

- **Bifásicas:** también mediadas por Ig E. Se caracterizan por una nueva reacción a las 4-6 horas de la inmediata.
- **Tipo Arthus:** se presentan a las 3-5 horas tras la administración, tienen un pico a las 12-24 horas y se resuelven a las 48 horas. Están mediada por IgG o M con intervención del sistema de complemento.
- **Retardadas:** comienzan a las 8-12 horas tras la administración y se caracterizan por lesiones induradas y bien circunscritas, pruriginosas y dolorosas, siendo mediadas por hipersensibilidad celular.

Un tipo especial de reacción local es la **lipoatrofia**, que consiste en una pérdida del tejido celular subcutáneo, generalmente en el lugar de inyección de la insulina, aunque también se ha observado en zonas distantes al mismo. Se han implicado mecanismos inmunes, por su asociación a reacciones alérgicas locales y la desaparición con el uso de corticoides o de insulina purificada.

Reacciones sistémicas.—Son muy raras, siendo la sintomatología más frecuente la urticaria generalizada, pudiendo asociar también manifestaciones anafilácticas del tipo de angioedema orofacial, broncoespasmo con sibilancias e hipotensión con mareos e incluso pérdida de conciencia. En general, estos pacientes refieren una historia de interrupción del tratamiento con insulina, con frecuencia durante años. Pueden haber presentado grandes reacciones locales en relación con ocasionales readministraciones de insulina. Estas reacciones están mediadas por anticuerpos IgE específicos (hipersensibilidad inmediata o tipo I) y parecen ser más frecuentes en pacientes embarazadas (10).

Resistencia a la insulina.—Es el tipo menos frecuente y se define según la American Diabetes Association (1988) como un aumento en las necesidades de insulina por encima de 1,5 U/Kg/día en adultos y de 2,5 U/Kg/día en niños durante más de dos días. La resistencia puede ser inmunológica o no inmunológica. Para hablar de resistencia inmunológica deberemos excluir otras razones que puedan justificar los elevados requerimientos de insulina tales como cetoacidosis diabética, infecciones, obesidad, endocrinopatías (hipertiroidismo, acromegalia, Cushing) o acantosis nigricans.

La resistencia inmunológica a la insulina es rara, y se ha relacionado con el desarrollo de anticuerpos IgG anti-insulina (11), pudiendo ser concomitante con la alergia insulínica mediada por anticuerpos IgE. Su incidencia está aumentando en diabéticos mayores de 40 años y en el primer año de insulinización, desarrollándose habitualmente tras varias semanas de tratamiento. Suele ser transitoria y puede durar desde pocos días a varios meses. Ocasionalmente puede aparecer en pacientes alérgicos a

insulina varios días después de haber iniciado un proceso de desensibilización (7). Como tratamiento debe intentarse la utilización de una insulina menos reactiva por desensibilización y si no existe respuesta se iniciará corticoterapia, habitualmente prednisona por vía oral a dosis de 60-100 mg/día. Una vez conseguida la respuesta se puede reducir la dosis de corticoides paulatinamente hasta la completa supresión siempre que sea posible (12). Aunque al disminuir los requerimientos de insulina se pueden producir episodios de hipoglucemia, no se debe suprimir su administración.

La alergia a la insulina puede traducirse, además de por las reacciones locales o generales, en un aumento en la dosis de insulina, alteración de los perfiles de absorción y ocasionalmente puede generar un cuadro de cetoacidosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las reacciones inmunes por insulina se realizará a partir de los siguientes datos:

- **Historia clínica compatible:** prestando especial atención a los tipos de insulinas recibidas y su secuencia, así como al modo de administración (continua o intermitente), los antecedentes de reacciones adversas previas (locales o sistémicas) y antecedentes personales de atopia. También un aumento de los requerimientos de insulina por encima de 1,5 U/Kg/día pueden sugerir resistencia insulínica mediada por anticuerpos, una vez descartadas otras patologías como neoplasias, infecciones intercurrentes, etc.
- **Pruebas cutáneas con insulina:** se debe realizar primero prick-test a la concentración de 10 UI/ml y posteriormente Intradermorreacción (0,1 UI/ml y 1 UI/ml). Hemos de tener en cuenta que en ausencia de manifestaciones clínicas de alergia a la insulina, entre un 11 y un 40% de los enfermos tratados con insulina pueden presentar respuestas positivas a los tests cutáneos, por consiguiente estas pruebas poseen un valor predictivo muy limitado para el diagnóstico de las reacciones alérgicas frente a la insulina (13).
- **Pruebas serológicas:** incluyendo determinaciones de IgE total, IgE específica anti-insulina e IgG específica anti-insulina. La prevalencia de anticuerpos IgE específicos frente a insulina es de 4-10% en diabéticos tratados con insulina y que no presentan manifestaciones de hipersensibilidad, según refieren distintos autores (14). La presencia de estos anticuerpos es transitoria, pero debemos considerar que su presencia, junto a una historia clínica compatible, permite el diagnóstico de reacción inmune mediada por anticuerpos de tipo IgE (hipersensibilidad inmediata). También es útil para detectar la progresiva disminución de los niveles de dichos anticuerpos IgE específicos por medio de la desensibilización.
- **Test de provocación:** se realiza con la insulina que se desee emplear en el tratamiento del paciente. Es recomendable el ingreso hospitalario.

El cinc o el sulfato de protamina, presentes en las preparaciones de insulina retardadas, también pueden ser causa de reaccio-

nes de hipersensibilidad, como ya se ha comentado anteriormente. Para diagnosticar este tipo de reacciones se practican pruebas cutáneas, intradermorreacción, con estas sustancias (acetato de cinc: 10 g/ml y sulfato de protamina: 1,5 mg/ml) y ocasionalmente prueba del parche para evaluar reacciones tardías.

TRATAMIENTO

Las medidas a adoptar variarán según se trate de reacciones locales o sistémicas:

A) Reacciones locales:

Habitualmente son leves y transitorias y no precisan tratamiento. Deben descartarse la técnica inadecuada de inyección, las infecciones o la utilización de alcohol contaminado. En caso de ser intensas y/o persistentes, se recomienda dividir la dosis de insulina y administrarla en distintos lugares. Si persisten, puede asociarse tratamiento con antihistamínicos, como la hidroxicina a dosis de 25 mg por vía oral cada 6-8 horas (2 a 5 mg/Kg/día repartidos en 4 tomas en niños), hasta que desaparezcan las reacciones. En caso de estar utilizando insulinas de origen heterólogo deben sustituirse por humana purificada.

B) Reacciones sistémicas:

Se tratarán al igual que cualquier otra reacción anafiláctica. Tras una reacción sistémica a la insulina es importante valorar si es necesario mantener esta terapéutica y en caso de ser imprescindible, no se debe interrumpir su administración si la última dosis se aplicó en un plazo no mayor de 24 horas. En dicho caso la dosis de insulina a administrar se reducirá hasta 1/3 ó 1/4 de la dosis inicial y progresivamente se puede incrementar lentamente en 2-5 unidades por inyección hasta alcanzar la dosis terapéutica. Si hubieran transcurrido más de 48 horas desde la última dosis, se deben realizar pruebas cutáneas e iniciar un protocolo de desensibilización.

C) Desensibilización:

Puede llevarse a cabo en varios días (pauta lenta) (tabla 2) o en varias horas (pauta rápida) (tabla 1). Mediante pruebas cutáneas se determina el tipo de insulina menos reactiva para el paciente y el grado de sensibilidad. En cualquier caso, la desensibilización habitualmente se realizará con insulina regular (rápida). En un segundo paso se realizan pruebas cutáneas con diluciones seriadas de la insulina elegida. Se iniciará la desensibilización por la dilución 1/100 de aquella que dio lugar a una prueba cutánea positiva, es decir, de la concentración más diluida de la insulina elegida que dio lugar a una respuesta positiva. Se administrarán por vía subcutánea dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar dosis terapéuticas. Durante el proceso es importante monitorizar estrechamente los niveles de glucosa en sangre con el fin de evitar situaciones de hipoglucemia.

Hay varios protocolos de desensibilización, pero en cualquier caso es importante realizar las modificaciones precisas, cambio en las dosis o en el ritmo de administración, según las incidencias que se produzcan (reacciones locales o generales).

Tabla 1. *Pauta rápida de desensibilización (vía subcutánea).*

Número de dosis*	Concentración (UI/ml)	Volumen (ml)	Dosis (UI)
1	0,0001	0,1	0,00001
2	0,001	0,1	0,0001
3	0,01	0,1	0,001
4	0,01	0,5	0,005
5	0,1	0,1	0,01
6	0,1	0,5	0,05
7	1,0	0,1	0,1
8	1,0	0,2	0,2
9	1,0	0,5	0,5
10	10	0,1	1,0
11	10	0,2	2,0
12	10	0,4	4,0
13	40	0,2	8,0

* El intervalo entre dosis será de 15-30 minutos.

** Se utiliza la insulina menos inmunógena para el paciente, determinada por pruebas cutáneas con diferentes tipos, aunque habitualmente se usa rápida.

Tabla 2. *Pauta lenta de desensibilización (vía subcutánea).*

Día	Hora	Concentración (ml)	Volumen (ml)	Dosis (UI)
1	7	0,0001	0,1	0,00001
	12	0,001	0,1	0,0001
	17	0,01	0,1	0,001
2	7	0,1	0,1	0,1
	12	1	0,1	1
	17	10	0,1	2
3	7	100	0,02	2
	12	100	0,04	4
	17	100	0,08	8
4	7	100	0,12	12
	12	100	0,16	16
5	7	100	0,20	20

* Se puede utilizar insulina NPH a partir del tercer día o esperar a alcanzar la dosis de 20 U.

En la tabla 1 podemos ver la pauta de desensibilización utilizada por nosotros. Si durante la desensibilización aparecen reacciones locales, se repetirá en tres ocasiones la última dosis tolerada y posteriormente se proseguirá la pauta. Si la reacción es general, una vez ha sido tratada, se proseguirá la administración de insulina desde 1/10 de la dosis que provocó la reacción. Una vez alcanzada la tolerancia de dosis terapéuticas de insulina, no existe contraindicación para pasar a la administración de insulinas retardadas (siempre que se haya descartado convenientemente la existencia de hipersensibilidad al zinc o a la protamina, que puedan contener en su composición). La administración de insulina se puede espaciar de acuerdo con las pautas habituales; no obstante, se recomienda como medida de precaución que la primera dosis a administrar tras la desensibilización se fraccione en dos partes, que se administrarán con un intervalo de 30 minutos. Conviene obtener muestras de suero a los 7, 15, 21, 28, 60 y 90 días con el fin de evidenciar las posibles modificaciones que puedan producirse en los niveles de IgE e IgG específicas.

Reacciones inmunes por insulina

En aquellos casos en los que fracasa la desensibilización, se han propuesto varias alternativas, como son administrar la insulina de manera continua subcutánea, asociarla a esteroides y antihistamínicos en la misma inyección (2), o bien administrar análogos de la insulina como se ha comunicado recientemente (15) que parece ser que al tener cambiados de posición dos aminoácidos, se alteraría la afinidad de los anticuerpos antiinsulina por esta molécula, siendo por tanto menos inmunógena como se ha demostrado en monos (16), aunque harían falta más trabajos para confirmar estos resultados. Por último, en caso de fracasar todas estas alternativas, puede utilizarse la asociación de prednisona previa a la administración de la insulina, a dosis de 40-50 mg/día durante 2-4 semanas. Existe buena respuesta en el 50% de los pacientes con resistencia a la insulina que no mejoran con tratamiento de sensibilización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ganz MA, Unterman T, Roberts M, et al. Resistance and allergy to recombinant human insulin. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 45-52.
2. Leonart R. Reacciones adversas a la insulina. *Allergol Immunopathol* 1994; 22: 92-93.
3. Patterson R, Roberts M, Grammer LC. Insulin Allergy: Reevaluation after two decades. *Ann Allergy* 1990; 64: 459-462.
4. Mattson JR, Patterson R, Roberts N. Insulin therapy in patients with systemic insulin allergy. *Arch Intern Med* 1975; 135: 818-821.
5. Fineberg SE, Galloway JA, Fineberg NS, et al. Immunogenicity of recombinant human insulin. *Diabetologica* 1983; 25: 465-469.
6. Takatsuki H, et al. A case of insulin allergy: the crystalline human insulin may mask its antigenicity. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 137-139.
7. Lawlor GJ, Fischer TJ, Adelman DC. *Manual of allergy and immunology*. 3.ª Ed. Barcelona: Salvat SA, 1995, p. 285-289.
8. Dykewicz MS, Kim HW, Orfan N, Yoo FJ, Lieberman P. Immunologic analysis of anaphylaxis to protamine Hagedorn human insulin. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 117-25.
9. Kim R. Anaphylaxis to protamine masquerading as an insulin allergy. *Del Med J Jan* 1993; 65 (1): 17-23.
10. Olivé Pérez A. Alergia a hormonas. En: *Manual de Alergia Medicamentosa*. 1.ª Ed. Olivé Pérez A. Barcelona: Ed JIMS 1994, p. 135-137.
11. Hipersensibilidad a fármacos. En: Thomson NC, Kirkwood EM, Lever RS. *Manual de alergia clínica*. Barcelona: Ed. Mayo, S. A., 1990. p. 284-302.
12. Patterson R, Mellies CJ, Roberts M. Immunologic reactions against insulin II. IgE anti-insulin and combined IgE and IgG immunologic insulin resistance. *J Immunol* 1973; 110: 1135-1145.
13. Patterson R, Richard D, DeSwarte, et al. Alergia a los medicamentos y protocolos para su manejo. *Allergy Proceedings (Ed. Esp.)* 1995; 9: 18.
14. Marcos L, Cuesta J, Cuevas M, Balsa J, Fraj J, Álvarez-Cuesta E. Specific IgE antibody response to human insulin in diabetic subjects. *Allergol Immunopathol Madr* 1993; 21: 141-144.
15. Frigerio C, Aubry M, Gomez F, et al. Desensitization-resistant insulin allergy. *Allergy* 1997; 52: 238-239.
16. Zwickl CM, Smith HW, Zimmermann JL, Wierda D. Immunogenicity of biosynthetic human LysPro insulin compared to native-sequence human and purified porcine insulins in rhesus monkeys immunized over a 6-week period. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1995; 45: 524-9.