

Desensibilización a insulina DNA recombinante humana en una adolescente con diabetes mellitus insulín dependiente

MIGUEL A ROSAS VARGAS,* MOISÉS ÁLVAREZ AMADOR,* LUIS M ÁLVAREZ AMADOR,* BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO,* LOURDES ÁVILA CASTAÑÓN,* JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE*

Resumen

Antecedentes: las reacciones adversas a fármacos se han incrementado durante los últimos años, en cerca del 15% de esos efectos quizá haya una participación inmunológica de acuerdo con el mecanismo de daño involucrado de la clasificación de Gell y Coombs, que pueden ser tipo I (inmediatas), tipo II (citotóxica), tipo III (influidas por complejos inmunitarios), y tipo IV (retardada). La alergia a la insulina se define como una respuesta inmunológica tipo I y, en menor frecuencia, tipo II o III a las preparaciones de insulina exógena y ocurre del 0.1 al 0.2% de los pacientes. **Pacientes:** se comunica el caso de una paciente de 13 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus dependiente de insulina, con manifestaciones de hipersensibilidad a la insulina recombinante humana (exantema urticariforme y prurito generalizado) sin respuesta favorable a la terapia previa a la medicación e imposibilidad para utilizar un tratamiento alternativo para su control metabólico.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevos fármacos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades humanas ha incrementado la incidencia de reacciones adversas y, en consecuencia, ha aumentado la morbilidad y mortalidad del paciente.

Una reacción adversa a fármacos puede definirse como la respuesta no deseada o no prevista que ocurre con una dosis del fármaco utilizada en el tratamiento, diagnóstico o profilaxis de una enfermedad de base. Entre estas están las producidas por un mecanismo de hipersensibilidad, mismo que es importante diferenciar

Abstract

Background: Adverse reactions to drugs have increased in the last years, about 15% of all side effects are thought to be immune mediated according to the Coombs and Gell classification they can be type I (immediate) hypersensitivity, type II (cytotoxic) type III (immune complex mediated) or type IV (delay). Allergy to insulin is defined as an immunological response type I, and type II or III to exogen insulin solutions occurring the 0.1% and 0.2% of the patients. **Patients:** A 13 year old female with a 4-year history of insulin-dependent diabetes mellitus who presented hypersensitivity against recombinant DNA (rDNA) insulin manifested with urticaria and itchy. We used a premedication therapy without good response and impossibility to use alternative therapy for her metabolic control, so she needed desensitization with insulin. **Methods:** Skin prick testing with rapid insulin preparations 1:10 W/V dilution were positive. IgE antibodies to insulin weren't presented. IgE serum

para establecer las medidas preventivas en cada caso. Con frecuencia, las reacciones inmediatas o tipo I a fármacos ocurren a los pocos minutos de administrados e incluyen desde manifestaciones leves, como el exantema urticariforme, hasta la anafilaxia con hipotensión, broncoespasmo y muerte. Las reacciones aceleradas se relacionan con la respuesta tipo II o citotóxica, se manifiestan entre una y tres horas después de la administración y se aprecia urticaria, angioedema y, a veces, exantema y fiebre. Las reacciones retardadas sobrevienen como una respuesta a complejos inmunológicos, con exantema, fiebre y reacciones similares a las enfermedades del suero y, en

Por esta razón se procedió a la desensibilización con insulina. **Métodos:** la prueba cutánea con insulina rápida fue positiva a una dilución 1:10, los anticuerpos específicos IgE para insulina resultaron negativos y la IgE total fue normal. La desensibilización se inició con insulina rápida, a una dilución de 1:1000 por vía intradérmica, posteriormente subcutánea hasta alcanzar la dosis acumulada necesaria para la paciente durante el día. En el transcurso del proceso apareció un exantema maculopapular y prurito generalizado que remitió con antihistamínicos intravenosos. **Resultados:** la paciente toleró la desensibilización muy bien. Los últimos 14 meses ha sido tratada con insulina recombinante humana administrada por vía subcutánea sin problemas. **Discusión:** la desensibilización a fármacos no es un procedimiento frecuente y sólo se debe utilizar cuando es imposible sustituir la terapéutica. Nuestra paciente quizá tuvo una reacción de hipersensibilidad tipo I a insulina; sin embargo, no se puede descartar una reacción citotóxica influida por anticuerpos IgG o IgM o por complejos inmunitarios. La desensibilización fue bien tolerada y 14 meses después la paciente ha tolerado en forma adecuada su dosis diaria de insulina recombinante humana.

Palabras clave: desensibilización, insulina DNA recombinante, diabetes mellitus tipo 1.

menor frecuencia, reacciones hematológicas, pulmonares, hepáticas y renales o vasculitis que semejan un lupus eritematoso.¹

La alergia a la insulina se define como una respuesta inmunológica tipo I y, en menor frecuencia tipo II o III a las preparaciones de insulina exógena y ocurre entre 0.1 y 0.2 % de los pacientes.^{2,3}

En todo el mundo existen más de 80 millones de pacientes diabéticos, de los que cerca del 10% reciben insulina de forma continua para su control metabólico. Desde el inicio de la terapia con insulina exógena, en 1922, las reacciones alérgicas y la resistencia a la insulina se han considerado complicaciones del tratamiento; sin embargo, gracias al avance tecnológico en la producción de insulina recombinante humana (1980) éstas se han reducido de manera importante.^{4,5} Ambas reacciones están predominantemente influidas por

values were normal. We began the desensitization with a rapid 1: 1000 UI insulin solution by intradermic way, then by subcutaneous way until reaching the accumulated doses necessary per day. During the process it appeared a papular rash and itchy which were treated with an intravenous antihistaminic without troubles. **Results:** The patient tolerated the desensitization procedure very well. For the past 14 months she has been treated uneventfully by subcutaneous administration of rDNA insulin. **Discussion:** The desensitization against drugs is not a frequently process it only has to be used when it is impossible to substitute the treatment. Our patient showed probably hypersensitivity type 1 to insulin. However, we have to take into account the cytotoxic reaction caused by IgG or IgM antibodies or by immune complex. The desensitization finally was tolerated, 14 months after our patient accepts correctly her daily dose of human recombinative insulin.

Key words: desensitization, recombinant DNA insulin, diabetes mellitus type 1.

anticuerpos a varios de los componentes de las preparaciones de insulina, especialmente a la protamina.^{6,7}

Las reacciones sistémicas ocurren por generación de anticuerpos IgE a varios de los componentes de la molécula; en cambio, en la resistencia a la insulina predomina la producción del isotipo IgG. La terapia intermitente se puede correlacionar con la aparición de alergia a la insulina, sobre todo en el periodo de luna de miel, donde su administración es interrumpida y se puede potenciar la producción de anticuerpos por una exposición posterior.

Las reacciones inmunológicas constituyen 85% de las locales y llegan a desaparecer al continuar la terapia. Sólo del 1 al 2% de las reacciones son sistémicas.^{8,9}

Se comunica el caso de un paciente con diabetes insulino dependiente con manifestaciones de hipersensibilidad a la insulina recombinante humana e imposibilidad para utilizar un tratamiento alternativo, por eso fue necesaria la desensibilización con insulina recombinante humana.

* Departamento de Alergia e Inmunología. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Presentación del caso clínico

Paciente femenina de 14 años de edad, sin antecedentes de atopia. Su madre y sus abuelas padecieron diabetes tipo 2. La abuela materna murió a consecuencia de secuelas cardiovasculares. El resto de los antecedentes resultaron negativos.

A la paciente se le diagnosticó, el 17 de febrero de 1995, diabetes mellitus dependiente de insulina; por ello se le prescribió un esquema de insulina rápida-NPH durante cuatro días; sufrió episodios de hipoglucemias graves, motivo por el cual se decidió la sustitución con hipoglucemiantes orales (glibenclamida 2.5 mg cada 12 horas). Durante su cuarto año de tratamiento tuvo dificultad para lograr un control metabólico aceptable, con concentraciones de hemoglobina glicosilada persistentemente elevadas. Se hospitalizó para adiestrarla en la aplicación de la insulina y reinició su terapia con una mezcla de insulina humana de acción intermedia de 12 UI más 7 UI de insulina rápida por la mañana y 8 UI más 7 UI por la tarde. Enseguida de la primera aplicación le aparecieron lesiones urticariformes por lo que se indicó premedicación con clorfeniramina, sin control de la reacción al fármaco.

Se solicitó que fuera evaluada por los médicos del servicio de alergia e inmunología, quienes sugirieron que al parecer se trataba de una reacción de hipersensibilidad tipo I a la insulina recombinante humana, hipótesis que trató de confirmarse mediante la realización de pruebas cutáneas con insulina rápida e intermedia, por escarificación (*prick*) con una dilución 1:10 UI de insulina rápida, que resultó positiva (roncha de 4 mm) y negativa para la insulina intermedia. La determinación de anticuerpos IgE específicos para insulina mediante inmunoensayo enzimático resultó negativa.

Se decidió efectuar la desensibilización, previa explicación a la paciente de los procedimientos a realizar; se hospitalizó a fin de efectuar una vigilancia fisiológica y metabólica estricta.

Se inició con una dilución de 1:1000 UI de insulina rápida por vía intradérmica. A los dos minutos de administrada la primera dosis le apareció, en el sitio de aplicación, prurito perioral, ronchas y eritema, y también en la cara, el tronco y las extremidades superiores. Estas manifestaciones desaparecieron espontáneamente al cabo de cinco minutos. Se decidió continuar la desensibilización y al alcanzar la administración de una unidad de insulina la paciente refirió tener cefalea leve,

sensación de mareo con hiperemia en la cara y el tronco; se le administraron 5 mg de clorfeniramina por vía intravenosa con la que se obtuvo mejoría rápida. Se prosiguió el protocolo de desensibilización sin que hubiera evidencia clínica de compromiso hemodinámico o metabólico. Se completó su dosis acumulada, correspondiente a la dosis de insulina rápida diaria, y permaneció en observación durante 24 horas sin que se manifestara ningún efecto adverso. Su hemograma sólo mostró eosinofilia del 4%.

Cuadro 1. Protocolo de desensibilización para insulina

<i>n</i> pacientes	Dosis unidad	Vía de admon dosis c/20 min
0	1/1000	I.D
1	1/500	I.D
2	1/250	S.C
3	1/100	S.C
4	1/50	S.C
5	1/25	S.C
6	1/10	S.C
7	1/5	S.C
8	1/2	S.C
9	1	S.C
10	2	S.C
11	4	S.C
12	8	S.C

La dosis inicial se administró de acuerdo con el grado de reactividad a la prueba cutánea.

DISCUSIÓN

La desensibilización a la insulina recombinante humana no es un procedimiento frecuente. El caso aquí comunicado es el primero reportado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. A la paciente se le indicó el procedimiento debido a hipersensibilidad a la insulina e imposibilidad para sustituir la terapéutica y necesidad de permanecer metabólicamente estable. La relación clínica y la prueba cutánea positiva fueron suficientes para establecer el diagnóstico de hipersensibilidad tipo I como mecanismo de daño; sin embargo, no se pudo descartar un mecanismo tipo II influido por anticuerpos citotóxicos IgG o IgM o, bien, un mecanismo tipo III influido por complejos inmunitarios.

El mecanismo de hipersensibilidad tipo I es una respuesta inmediata donde la célula cebada, previamente

te sensibilizada por la exposición a un antígeno, induce la desgranulación de mediadores vasoactivos, como la histamina, la triptasa y la prostaglandina D2, los cuales inducen vasodilatación por retracción de las células endoteliales y el paso de trasudado al intersticio.¹¹

Existen reportes que apoyan la generación de anticuerpos específicos IgE para insulina al iniciar la terapia insulínica, aunque esta producción de anticuerpos puede deberse a sensibilización a otros componentes de la insulina, y mantenerse incluso durante 15 años.^{9, 12}

Los factores predisponentes son, principalmente, el antecedente de alguna enfermedad atópica; sin embargo, incluso en 15% de los casos no es posible fundamentarla, como sucedió con nuestra paciente. El uso intermitente de la terapia con insulina, la hipersensibilidad al látex y la correlación de alergia con protamina son factores concomitantes pero sin una relación causa-efecto.¹²

Existen casos aislados en los que la hipersensibilidad ocurre de forma primaria o sin exposición previa a la insulina, como lo ha reportado Takuma.¹³

Una de las alternativas médicas contra la hipersensibilidad a la insulina recombinante humana es el uso de la insulina lispro, análogo de la insulina que produce un nivel pico más rápido, alto y de acción más corta (cerca de cinco horas), que la insulina regular humana y, por lo tanto, rara vez lleva al paciente a hipoglucemia.^{14,15,16} Al introducir esta modalidad de tratamiento en un paciente con estas condiciones se produce una reducción del 50% de la intensidad de la respuesta roncha-eritema y un descenso progresivo en el primer año de los anticuerpos IgE específicos. Entre otras opciones Oh HK y colaboradores¹⁷ presentan el primer reporte de un trasplante pancreático que se realizó en un paciente con alergia a la insulina.

Si bien la desensibilización puede alcanzar hasta 85% de éxito, existen menos probabilidades cuando intervienen otros mecanismos de hipersensibilidad involucrados, como la tipo III.¹⁸ En nuestra paciente el procedimien-

to fue satisfactorio y en la actualidad recibe su dosis de insulina recombinante humana sin problemas.

REFERENCIAS

1. Adkinson NF. Drug Allergy. En: Middleton Reed CR, Ellis EF, Younginger J, Busse W. Allergy. Principles and Practice. 5ª ed. St. Louis: Mosby, 1998:1356-412
2. Silva ME, Mendez MJ. Human insulin allergy-immediate and late type III reactions in a long standing. Intern Med 1997; 36: 575-8.
3. Ross J. Allergy to insulin. Pediatrics clinics of North America 1984; 31: 675- 87.
4. Nicklas C. Insulin anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 505-6.
5. Alvarez-Thull C. Systemic allergy to endogenous insulin during therapy with recombinant DNAr insulin. Annals of Allergy, Asthma and Immunology 1996; 76: 884-9.
6. Porsche R. Allergy to protamine sulfate. Heart Lung 1999; 28: 418-28.
7. Bollinger ME. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: A case report. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 462-5.
8. Hirst J. Adverse effects of human insulin. Lancet 1998; 352: 1710-12.
9. Fineberg SE, Galloway JA. Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. Diabetologia 1983; 25: 465-9.
10. Patterson R, Roberts M. Insulin allergy: Re-evaluation after two decades. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 45-51.
11. Gonzalo MA, De Argila. Cutaneous allergy to human (recombinant) insulin. Allergy 1998; 53:106-7.
12. Itoh M, Uchimura K. Hypersensitivity to regular and intermediate but not to crystallized insuline as an aggravation factor for underling bulimia nervosa in a patient with type I diabetes. Diabetes Care 1999; 22:1221-4.
13. Takuma H. A Case of primary and generalized allergy to human insulin with no history of any prior insulin exposure. Allergy 1995; 50: 984-990.
14. Panczel P. Advance of insulin lispro in suspected insulin therapy. Allergy 2000; 55:409-10.
15. Abraham MR, al-Sharafi BA, Saavedra GA. Lispro in the treatment of insulin allergy. Diabetes Care 1999; 22: 1916-7.
16. Toth EL, Lee K. Guidelines for using insulin lispro. Clin Transplant 1998;12: 593-5.
17. Oh HK, Provenzano R. Insulin Allergy resolution following pancreas transplantation. Allergy 1999; 54:186-88.
18. Uchigara Y, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome. Ann Med Interne 1999; 150: 245-53.