

Alergia a la insulina

Por los Dres.:

RUBEN S. PADRON DURAN,²⁹ SERGIO AMARO MENDEZ*

Padrón Durán, R, S. et al. *Alergia a la insulina*. Rev Cub Med 15: 5, 1976.

Se presentan 4 pacientes diabéticos con alergia insulínica y manifestaciones generalizadas. Son pacientes de edad avanzada, con diabetes no insulino —dependiente, y dos tenían antecedentes de alergia. Dos pacientes desarrollaron la reacción alérgica desde el primer momento del tratamiento, y los otros dos al resumir la medicación insulínica. Se analizan los distintos tipos de manifestaciones alérgicas registradas y su incidencia en este grupo. Se hace una breve discusión de la posible etiopatogenia de este trastorno y se enumeran las medidas terapéuticas utilizadas, con énfasis en el método de desensibilización que resultó exitoso en 3 de nuestros pacientes, y que puede salvar la vida de un paciente con cetoacidosis diabética.

Un número de respuestas indeseables observadas entre pacientes diabéticos que se administran por sí mismos insulina, se han atribuido al desarrollo de alergia a este medicamento. Es razonable asumir que la insulina exógena es potencialmente alérgica, y se ha demostrado que las de distintas fuentes son antigénicas, ya que se desarrollan anticuerpos cuando la insulina heteróloga se inyecta a otros animales o a humanos; algunos anticuerpos son capaces de unirse a la insulina y bloquear sus efectos biológicos, mientras que otros se asocian a síntomas alérgicos sin afectar su acción biológica.

Los términos de sensibilidad e hipersensibilidad a este medicamento han sido utilizados frecuentemente como sinónimos de alergia,²⁹ pero también se han aplicado a las

reacciones hipoglicémicas rápidas, y excesivas consecuencias de la administración del mismo, en oposición a la denominación de insensibilidad o resistencia cuando no hay respuesta a ésta. En este sentido la sensibilidad difiere por completo de la alergia, tanto en su sintomatología como en su mecanismo de producción, y puede ocurrir con alergia o sin ésta.

Para evitar esta confusión en la terminología, se ha propuesto utilizar la expresión: "alergia a la insulina", a las manifestaciones clínicas debidas a las propiedades antigénicas de la misma, y limitar la acepción de sensibilidad e insensibilidad a la variación en el grado de respuesta metabólica a la acción de la insulina como hormona. En este trabajo sólo emplearemos el término "alergia" para obviar cualquier error en la interpretación del vocablo sensibilidad.

Casi inmediatamente después de la introducción de la insulina en la terapéutica, *Banting et al'* en 1922, describieron las primeras reacciones locales a la inyección de este medicamento, poco tiempo después *Joslin* halló 4 casos de urticaria entre sus primeros 83 pacientes tratados con el mismo. Desde entonces hasta el presente se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la etiopatogenia, manifestaciones clínicas, exámenes complementarios y tratamiento de las reacciones alérgicas a la insulina; por lo que es motivo de muchas discusiones, si estas reacciones son verdaderas alergias insulínicas, así como la conducta a seguir ante ellas.

Recientemente hemos atendido cuatro casos portadores de alergia a la insulina, y este trabajo tiene como objetivo describir esos casos. Además, trataremos de hacer una breve revisión sobre distintos aspectos de este problema.

Presentación de los casos

Caso 1. A.E.P. (IEEM), sexo: masculino; raza: blanca; edad: 54 años. Diabético hace 13 años. Al comienzo de la enfermedad le administraron insulina lenta, pero presentó "inflamación" en el sitio de la inyección, así como nublada la visión, por lo que se suspendió la administración del medicamento.

Desde entonces tiene tratamiento con tolbutamida. Hace tres meses se descompensó y se ensayó de nuevo administrarle insulina; a los 15 minutos presentó prurito corporal intenso y urticaria generalizada, palpitations, dolor abdominal, disnea asmática y "hinchazón" de los párpados; le administraron antihistamínicos por vía intramuscular con lo que se alivió, y la urticaria desapareció al día siguiente. Al mantenerse descompensado es remitido al IEEM donde fue ingresado.

APP: alergia a la penicilina (prurito y urticaria).

APF: un hermano diabético.

Examen físico (datos de interés): peso 62 kg; talla: 168 cm; TA: 140/85.

Fondo de ojo: normal.

Exámenes complementarios: hemograma, urea, serología, orina, urocultivo, Rx de tórax y ECG: normales; glicemia: 292 mg%, glicosuria: 19 g/24 horas. Se inició desensibilización con 0,1 mi de insulina $\frac{1}{10\ 000}$ unidades vía intradérmica cada dos horas, duplicando la dosis, sin producirse reacción local. Al día siguiente se administró insulina $\frac{1}{1\ 000}$ unidades en dosis de 0,1 mi, y al administrar 0,2 mi presentó prurito y urticaria generalizada con disnea asmática; se yuguló la reacción con antihistamínicos.

Varios días después se inició desensibilización con insulina porcina $\frac{1}{1\ 000}$ unidades, (0,1 mi) y se duplicó la dosis cada dos horas hasta llegar a 0,1 mi de insulina $\frac{1}{10}$ unidades, con lo que presentó reacción local intensa, habón muy prominente, con ramificaciones, edema y tumefacción de todo el brazo y enrojecimiento de todo el antebrazo; 20 minutos más tarde el prurito se generalizó, presentándose enrojecimiento facial, tos seca, disnea intensa, dolor abdominal, y más tarde, urticaria generalizada, todo lo cual desapareció con antihistamínicos. Se suspendió el programa de desensibilización y se impuso tratamiento con tolbutamida (3 g/día), fenformín (75 mg/día), y dieta de 1 500 calorías, con lo que se ha compensado.

Caso 2. F.A.B. (Hospital Provincial de Camagüey), sexo: femenino; raza: mestiza; edad: 71 años. Diabética hace 20 años. Ingresó varias veces con desensibilización de su diabetes, y en dos ocasiones por acidosis diabética.

Habitualmente se controla con tolbutamida y dieta estimada, pero durante sus ingresos se le ha administrado insulina. Hace varios años presenta dolores nocturnos en miembros inferiores. Ha tenido sepsis urinaria varias veces.

En noviembre de 1972 acudió al cuerpo de guardia y le administraron insulina simple, inmediatamente presentó prurito generalizado, eritema y urticaria, y cedió su estado con benadrilina; es ingresada y tratada con

tolbutamida, tratamiento que se mantuvo igual al alta. En mayo de 1973 es remitida a la consulta de endocrinología descompensada, donde se decidió su ingreso.

APP: menopausia a los 45 años, no historia alérgica.

APF: un sobrino diabético.

Examen físico (datos de interés): peso: 48 kg; talla: 158 cm; TA: 130/70; FC: 86/minuto. Fondo de ojo: retinopa- tía grado I.

Exámenes complementarios: hemograma, urea, eritrosedimentación, orina, urocultivo y serología: normales. Colesterol 220 mg%; glicemia 349 mg%; Rx de tórax: enfisema pulmonar; ECG: compatible con *Cor pulmonale* crónico; glicemia al alta 109 mg%. Se desensibilizó con un esquema que comenzó con 0,1 mi de insulina simple $1/1\ 000$ unidades, y se duplicó la dosis hasta 1 mi; al día siguiente la dilución fue de $1/100$ unidades; al tercer día $1/10$ unidades y se administra insulina sin diluir al siguiente día, según las necesidades. No se presentaron manifestaciones alérgicas. Se le dio el alta compensada, bajo tratamiento con insulina lenta y dieta de 1 800 calorías.

Caso 3. Z.A.R. (Hospital Provincial de Camagüey), sexo: masculino; raza: blanca; edad: 60 años. Diabético hace 20 años. Al comienzo de la enfermedad le indicaron insulina lenta, la primera inyección le produjo prurito generalizado y urticaria inmediata, y a pesar de esto mantiene el tratamiento una semana, pero al persistir las manifestaciones se suspendió la insulina. Le indicaron distintas "clases" de insulina y todas le produjeron reacciones, entonces le indicaron tolbutamida y dieta, con lo que se controló. En 1971 ingresó por sepsis urinaria y descontrol metabólico, le indicaron insulina simple, y apareció prurito, urticaria y aumento de volumen pal- pebral, por lo que fue tratado con ACTH que resolvió la situación; entonces es tratado con tolbutamida y fenformín. En

1973 ingresó en dos ocasiones por gastroenterocolitis, insuficiencia arterial periférica y descontrol metabólico; fue tratado con compuestos orales hipoglicemiantes, que lo mantuvieron hiperglicémico y glicosúrico; al egreso fue enviado al policlínico integral donde le continuaron el mismo tratamiento, sin lograr compensarlo. En junio de 1974 presentó vómitos y diarreas, acudió al cuerpo de guardia y al comprobarse Benedict naranja e Imbert positivo (XXX) se solicitó al endocrinólogo.

APP: alergia a sulfas, salicilato y penicilina (urticaria). Asma cuando niño.

APF: no diabetes ni alergia familiar.

Examen físico: peso: 60 kg; talla: 160 cm; TA: 120/80; FC: 80/minuto. Fondo de ojo: retinopatía grado I. La glicemia fue de 350 mg%, por lo que decidimos, dada la urgencia del caso, hacer una desensibilización rápida. Comenzamos con

0, 1 mi de insulina regular $1/10\ 000$ unidades (vía intradérmica), duplicándose la dosis cada 15 ó 20 minutos. Al llegar a 1 mi, unidades, y por último insulina simple sin diluir 1, 2, 4, unidades y después la dosis necesaria para controlar la acidosis. En las tres primeras inyecciones del esquema se presentó una reacción local de prurito, eritema e induración que desapareció a los 30 minutos, y luego no se presentó ningún tipo de reacción.

La desensibilización duró 3 horas, comenzó a las 4 p.m. y se administró insulina sin diluir, por primera vez, a las 7 p.m. A la 1 a.m. ya había sido controlada la cetonuria, siendo el Benedict amarillo. Durante la desensibilización se administraron antihistamínicos por vía endovenosa, que luego se sustituyó por la vía oral. Al día siguiente se comenzó con insulina lenta; los dos primeros días el paciente refirió prurito que desapareció más tarde, sin presentar ninguna otra reacción. Exámenes complementarios: hemograma, eritrosedimentación, orina, urea, serología, urocultivo, Rx de tórax y ECG: normales. El paciente fue dado de alta, compensado, con tratamiento de insulina lenta y dieta de 1 800 calorías. No ha vuelto a presentar reacciones alérgicas.

Caso 4. M.I.M. (Hospital Provincial de Camagüey), sexo: femenino; raza: blanca; edad: 61 años. Diabética hace 30 años; al inicio de la enfermedad le indicaron insulina lenta, pero la utilizó poco tiempo porque le producía hipoglicemia, por lo que le indicaron tabletas con lo que se controló bien. Hace 22 años aproximadamente, en ocasión de una descompensación metabólica, le indicaron de nuevo insulina lenta; 2 horas más tarde apareció una reacción eritematosa generalizada, "hinchándose" todo el cuerpo; la lengua aumentó de volumen y presentó dificultad respiratoria; este cuadro desapareció con benadrilina, y le recomendaron que "nunca más se pusiera insulina. "Un especialista de alergia" le inyectó distintos "tipos" de insulina junto con benadrilina, pero con todos apareció urticaria generalizada, "inflamación" de todo el cuerpo, razón por lo cual, después de varias semanas, la paciente no quiso seguir las pruebas. Mantuvo tratamiento con "tabletas" y dieta.

En 1961 comenzó a usar tolbutamida (2 g/día] hasta el presente. Hace 3 años se operó

de glaucoma en el ojo izquierdo; después presentó catarata en el ojo operado, por lo que se decidió su operación. Al manifestar la paciente su alergia insulínica se solicitó al endocrinólogo. Hace 6 años tiene dolores y calambres en miembros inferiores y hace un año le diagnosticaron pielonefritis.

APP: no historia alérgica.

APF: padre y una hermana diabéticos.

Examen físico (datos de interés): peso: 55 kg; talla: 163 cm; TA: 120/60; FC: 80/minuto; catarata en ojo izquierdo.

Exámenes complementarios: hemograma: hematócrito 30 Vol%, Hb 10,2g; eritrosedimentación, urea, serología, orina, urocultivo y Rx de tórax: normales, glicemia: 216 mg%; ECG:BRI. Se desensibilizó con un esquema que comenzó con insulina simple $\frac{1}{1000}$ unidades (0,1 mi); se duplicó la dosis hasta un mi; al día siguiente la solución fue $\frac{1}{100}$ unidades; al tercer día $\frac{1}{10}$ unidades; y al cuarto día se administró insulina simple sin diluir. No se presentaron manifestaciones alérgicas. Fue dada de alta des

CUADRO I CARACTERES GENERALES DE LOS PACIENTES

| | Caso 1 A.E.P. | Caso 2 F.A.B. | Caso 3 Z.A.R. | Caso 4 M.I.M. |
|---------------------|--------------------|--|--|--|
| Edad | 54 años | 70 años | 60 años | 61 años |
| Sexo | Masculino | Femenino | Masculino | Femenino |
| Color de la piel | Blanca | Mestiza | Blanca | Blanca |
| Tipo de D.M. | D.M. III | D.M. III | D.M. III | D.M. III |
| Duración de la D.M. | 13 años | 20 años | 20 años | 30 años |
| Complicaciones | — | Pielonefritis crónica. Neuropatía periférica. Retinopatía I. | Pielonefritis crónica. Neuropatía periférica. Retinopatía I. | Pielonefritis crónica. Neuropatía periférica. |
| Motivo de consulta | Alergia insulínica | Descontrol. Alergia insulínica | Cetoacidosis diabética | Alergia insulínica |

| | Caso 1 A.E.P. | Caso 2 F.A.B. | Caso 3 2.A.R. | Caso 4 M.I.M. |
|--|----------------------|---------------|-------------------------------------|---------------|
| Alergia anterior | Penicilina | — | Penicilina Sulfas Salicilatos | — |
| Tipo de reacción | Urticaria Prurito | — | Urticaria Prurito | — |
| Alergia insulínica al 1er. tratamiento | SI | NO | SI | NO |
| Tipo de reacción | Local ligera | — | General | — |
| Al reiniciar el tratamiento | SI | SI | SI | SI |
| Tipo de reacción | General | General | General | General |
| Tiempo transcurrido | 15 minutos | Inmediata | Inmediata | 30 minutos |

Tiempo transcurrido: tiempo transcurrido entre la administración de insulina y el comienzo de los síntomas de alergia.

pués de operada, compensada, bajo tratamiento de insulina lenta y dieta de 1 500 calorías.

Resumen de las observaciones clínicas

Los 4 pacientes están en la sexta y séptima décadas de la vida; sus edades varían entre 54 y 70 años, dos pertenecen al sexo femenino y dos al masculino. Todos son portadores de diabetes mellitus tipo III, no insulino dependientes y la duración de la diabetes varió de 13 a 30 años; 3 de los casos presentaron complicaciones diabéticas del tipo de la neuropatía periférica, pielonefritis crónica y retinopatía discreta (grado I). El motivo de remisión a nuestra consulta fue la alergia insulínica en 3 de ellos y el otro acudió al servicio de urgencia en cetoacidosis diabética (cuadro I).

Dos pacientes tenían historia alérgica previa (medicamentosa) y uno padeció asma bronquial. No se recogió historia alérgica familiar en ninguno. En dos pacientes hubo

reacción alérgica a la insulina durante el primer tratamiento. Los 4 presentaron una reacción alérgica generalizada al administrar la insulina por segunda vez, que se repitió al utilizarse posteriormente. En todos los casos las manifestaciones alérgicas se iniciaron con mucha rapidez (cuadro II).

Los 4 pacientes presentaron reacciones cutáneas, tales como urticaria y prurito; y 3, edema angioneurótico. Síntomas circulatorios como parestesias, "flushing" y palpaciones se presentaron en uno y dos pacientes respectivamente. Sólo un paciente refirió dolores abdominales sin otros síntomas gastrointestinales. Dos casos presentaron disnea asmátiforme (cuadro III).

En 3 pacientes se realizó, con éxito, desensibilización específica; en uno de ellos fue necesario hacer un esquema rápido por hallarse en cetoacidosis diabética; en estos 3 casos se utilizó terapéutica antihistamínica coadyuvante que luego se discontinuó. En ninguno ha

MANIFESTACIONES ALERGICAS EN LOS PACIENTES

| | Caso 1 A.E.P. | Caso 2 F.A.B. | Caso 3 Z.A.R. | Caso 4 M.I.M. |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|---------------|
| Urticaria | X | X | X | X |
| Prurito | X | X | X | X |
| Edema angioneurótico | X | — | X | X |
| Parestesias | — | — | X | — |
| "Flushing" facial | — | — | X | X |
| Palpitaciones | X | — | — | X |
| Disnea asmatiforme | X | — | — | X |
| Dolor abdominal | X | — | — | — |

CUADRO IV
DISTINTOS TIPOS DE MANIFESTACIONES
ALERGICAS A LA INSULINA

I. *Reacción dérmica local:*

Ligera —Inmediata
—Retardada

Intensa —Inmediata
—Retardada

II. *Reacciones generalizadas:*

Cutáneas —Urticaria
—Prurito
—Edema angioneurótico
—Púrpura (trombocitopénica o no)

Circulatorias —Parestesias
—Palpitaciones
—"Flushing"
—Palidez
—Colapso circulatorio

Gastrointestinales —Náuseas
—Vómitos
—Diarreas
—Dolor abdominal

Choque anafiláctico

sido necesario discontinuar el tratamiento insulínico, pues no ha habido recidivas. En un paciente se intentó la desensibilización, pero no pudo lograrse a pesar de haberse utilizado el método lento, y de haberse ensayado insulina porcina, por lo que fue necesario administrar tratamiento con compuestos orales hipoglicemiantes.

COMENTARIOS

La alergia a la insulina puede existir, tanto en diabéticos como en no diabéticos; cuando aparece en los primeros, se hace más difícil y complicado el tratamiento de los mismos. La mayoría de los casos informados pertenecen a la edad media o a la vejez,^{4,7,8,9} al igual que nuestros pacientes. Es posible que esto simplemente refleje la edad de mayor incidencia de la diabetes, o como dice *Dolger* interesante especular sobre la posibilidad de que esta tendencia a la alergia insulínica, pudiera ser una de las características de la diabetes de estos grupos de edad, los que sabemos difieren considerablemente, en otros muchos aspectos, de la diabetes de las personas jóvenes.

Generalmente estos pacientes llevan muchos años de evolución de su diabetes, por lo que en ocasión de complicaciones, descontrol metabólico o necesidad de algún tratamiento quirúrgico, se ha utilizado o se ha intentado utilizar insulina, y habitualmente son referidos a las consultas especiales al presentarse la reacción alérgica.

Una historia de alergia personal o familiar debe sugerir la posibilidad de alergia a la insulina,⁸ aunque la mayoría de los diabéticos con asma, enfermedad del suero u otras enfermedades alérgicas son capaces de recibir tratamiento insulínico sin ninguna complicación. En este sentido observamos que dos de nuestros pacientes tenían historia alérgica previa, pero ninguno refirió historia alérgica familiar.

La verdadera incidencia de las reacciones alérgicas a la insulina no está bien

establecida, pues los estimados de incidencia varían notablemente de una serie a otra; aunque casi todos los autores^{11,14} están de acuerdo en que su presentación es común. *Paley*¹¹ halló reacción cutánea local en el 55,8% de los pacientes que iniciaron tratamiento, aunque en el 81,7% estas reacciones fueron ligeras. Según *Malins*¹² sólo se recogerá aproximadamente en el 10% de los casos si esperamos que el paciente lo refiera, pero se observará en el 50 al 60% si cada caso es examinado durante las primeras semanas de tratamiento. *Devlin* y *O'Donovan*¹⁵ estiman que se presenta en el 50% de los diabéticos tratados con insulina de buey, y sólo en el 6,2% de los tratados con insulina de cerdo.

Existen distintos tipos de manifestaciones alérgicas a la insulina (cuadro IV); la más común es una respuesta local, que varía notablemente en severidad y duración. Generalmente se trata de una reacción local ligera consistente en eritema, induración, prurito, sensación de calor o quemazón y rara vez dolor en el sitio de la inyección; esta reacción suele aparecer entre el 3ro. y 8vo. días de tratamiento,¹³ inmediatamente después de la inyección; u otras veces, varias horas más tarde, y desaparecen progresivamente en 24 horas.⁶ En ocasiones las reacciones locales pueden ser graves y se han descrito púrpuras localizadas y bulas,⁹ aunque estas últimas pudieran deberse a errores técnicos al inyectar.¹³ Por suerte las reacciones locales son autolimitadas, y en la gran mayoría estas reacciones locales van desapareciendo espontáneamente en las primeras semanas al continuar el tratamiento insulínico.^{11,11,12,14,11*}

Menos comunes, pero más espectaculares son las reacciones alérgicas generalizadas; la principal es la urticaria con prurito, presentes en todos nuestros pacientes, que con frecuencia se acompaña de edema angioneurótico en párpados y labios,^{3,17,18,19} como ocurrió en tres de nuestros pacientes.

En casos graves también aparece edema laríngeo, compromiso respiratorio o ambos,^{6-8,12-13} lo que se observó en dos casos de este grupo. Algunos síntomas gastrointestinales y circulatorios constituyen manifestaciones menos frecuentes de alergia insulínica,¹¹ y fueron referidos por uno o dos de nuestros pacientes.

Las reacciones generalizadas suelen aparecer poco tiempo después de administrar la insulina; en ocasiones durante el primer curso de tratamiento, pero más frecuentemente al reiniciar la terapéutica con este medicamento, después de un tiempo sin utilizarla.^{11,14} Las dos posibilidades se observaron en este grupo de pacientes. En casos raros hay reacción local inicial seguida en pocos días o semanas de una reacción generalizada, y más raro aún es que no se presente alergia inicial, y ésta aparezca más tarde al continuar el tratamiento.⁶

La reacción alérgica menos común, pero más seria, es el choque anafiláctico,²⁰ generalmente éste se presenta al reiniciar el tratamiento insulínico después de un período en que ha cesado.

El fenómeno de la alergia insulínica aún es mal conocido debido a su complejidad. La reacción alérgica cutánea, según *Coombs*²¹ puede ser una reacción tipo III (Reacción de Arthus).

La etiopatogenia de esta alergia ha sido motivo de múltiples discusiones; algunos autores^{10,22,23} sugirieron, se debía a impurezas presentes en las insulinas comerciales, pero aún no se ha identificado una impureza específica responsable de tales reacciones." Otros factores que se han incriminado en estas manifestaciones con el pH, proteínas asociadas a la insulina (globina, protamina, etc.), sustancias añadidas como conservadoras u otras sustancias del diluyente,^{11,12,14,10} y por último la alergia podría ser una verdadera alergia a la insulina *per se*.^{4,11,18,24}

El desarrollo de la inmunología permitió comprobar que la insulina tiene poder antigénico; la cadena A es más antigénica que la B; y los aminoácidos más importantes en

este sentido son los de la posición A8, A9, A10 y B30.^{12,19} La antigenicidad de la insulina para el humano, varía según la especie de que éste provenga, y podemos ordenarlas de la siguiente forma: ternera = cordero > cerdo > caballo > pescado.¹² Debemos recordar que las preparaciones insulínicas disponibles comercialmente son de páncreas de buey o de cerdo o ambas mezcladas.

Los estudios inmunológicos más recientes^{13,15,24,25,26} parecen demostrar que las reacciones alérgicas a la insulina se deben a la presencia de dos tipos de anticuerpos; tipo reagínico en las reacciones cutáneas, y de otro tipo en las restantes manifestaciones generalizadas. Estos anticuerpos probablemente pertenezcan a la clase IgE, aunque en algunos casos se han hallado anticuerpos IgA, IgG e IgM. En muchos casos el antígeno está constituido por la propia molécula de insulina, y en otros pudiera tratarse de proteínas contaminantes en las preparaciones comerciales.

Trátase o no de una verdadera alergia a la insulina, desde el punto de vista práctico, el médico se enfrenta a ella como una alergia a la insulina comúnmente disponible, y la conducta terapéutica dependerá del tipo e importancia de las manifestaciones alérgicas, así como de la intensidad del descontrol metabólico de la diabetes. Se han propuesto distintas medidas terapéuticas para solucionar esta eventualidad; las más utilizadas han sido las siguientes:

Supresión de la insulina y tratamiento con dieta y compuestos orales hipoglicemiantes;^{3,6,14} algunos pacientes pueden controlarse de esta forma, pero debe contarse con que todo diabético ha de presentar, tarde o temprano, complicaciones agudas que pueden requerir el empleo de la insulina, por lo que es importante establecer claramente qué insulina puede aplicarse sin riesgo de intensas reacciones.

Administración intramuscular de la insulina;^{3,1*} este método ha sido abandonado, pues los pacientes con alergia intensa verdadera

presentan las manifestaciones cuando se utiliza esta vía. Posiblemente los casos resueltos con este método, fuesen aquéllos cuyas manifestaciones dérmicas eran ligeras o eran consecuencia de malas técnicas de inyección.

Cambiar el tipo de insulina «w,*?» algunos pacientes son alérgicos sólo a la insulina de ciertos animales o de ciertas marcas comerciales, y al cambiar desaparece la alergia. Esto resuelve muy pocos casos.

Insulina desnaturalizada.-m*,**,** se obtiene sumergiendo el frasco de insulina en agua hirviendo por 30 minutos. Según Dolger⁸ esto disminuye o anula la antigenicidad sin reducir apreciablemente la actividad fisiológica. Después de hervida debe administrarse 1, 2 ó 3 veces al día, alrededor de 2 semanas, y entonces puede sustituirse por los preparados comerciales sin inducir respuestas alérgicas. Este método ha sido abandonado casi por completo, pues no ha probado ser útil de forma obvia.^{11,18}

Insulina recristalizada:^{10,13,22,23} según Jorpes, la recristalización por 3 a 7 veces de la insulina proveniente de buey- cerdo no provoca reacciones locales o generales, y la mayoría de pacientes pueden reasumir el tratamiento con insulina comercial. Este método ha sido muy poco utilizado por no existir insulina recristalizada disponible.

Insulina de cerdos desalaninada:¹⁹ su composición es similar a la insulina humana; su uso se ha limitado a muy pocos casos por no estar asequible en la práctica diaria.

Antihistamínicos:^{11,12,13,14,18,30} son útiles hasta que se consigue la desensibilización, y en algunos casos son necesarios para combatir las reacciones intensas. A veces pueden ser efectivos inyectados junto con la insulina.^{6,11,28}

ACTH y corticosteroides:^{11,12,13,20,31,32} pueden ser útiles hasta que se consigue la desensibilización, y pueden ser necesarios ante reacciones muy intensas.

Epinefrina o efedrina:^{11,12,1*} se utilizan en pacientes en reacciones intensas, donde sea necesario controlar la reacción alérgica rápidamente.

Desensibilización no específica con histamina:^R se han reportado éxitos con este tratamiento, pero no es método muy difundido.

Desensibilización específica:^{11,12,14,16,20,24,2} es el método de elección en los casos con reacciones generalizadas y en los pacientes con cetoacidosis diabética; hay programas de desensibilización rápida y otros de proceder lento. Se comprenderá fácilmente que la adopción de uno u otro dependerá del grado de descontrol metabólico de la diabetes mellitus: se adoptará un programa rápido en presencia de cetoacidosis diabética como ocurrió con uno de nuestros casos, y un programa lento si no existe esta urgencia médica, como hicimos en tres casos de este grupo. Si existe una historia alérgica personal, familiar o ambas, el método de desensibilización será más cauto que si esta historia es negativa; también debemos tener en cuenta, al adoptar el programa de tratamiento, el tipo de reacción alérgica sufrido por el paciente con anterioridad.

Para llevar a cabo la desensibilización deben seguirse ciertas recomendaciones,¹¹ las cuales son: a) usar insulina regular; b) comenzar con dosis muy pequeñas de insulina al 1/1 000, o más diluida si fuese necesario; c) administrar la insulina por vía intradérmica; d) duplicar la dosis, si no hay reacción, y si aparece, volver a la dosis previa; e) observar la frecuencia de las dosis, ya que ésta depende del programa adoptado; cada 15 ó 60 minutos (método rápido) o de 4 a 6 veces al día (método lento); f) asociar antihistamínicos durante la desensibilización, ya que se puede, y rara vez corticoides; g) tener preparado torniquete, adrenalina y corticoides para combatir posible reacción anafiláctica; h) continuar la administración de insulina, una vez desensibilizado el paciente, para evitar que la alergia reaparezca.

Para terminar, diremos que, aunque no se han informado fallecimientos por alergia a la insulina, sí hay pacientes que han muerto en coma diabético al discontinuar la insulina por alergia,³⁶ y en éstos la desensibilización puede

ser una medida que salve la vida del paciente. La reciente adquisición de nuevos tipos de insulina, como la insulina monosomponente, probablemente resuelva muchas de estas alergias insulínicas.

SUMMARY

Padrón Durán, R. S. et al. *Insulin allergy*. Rev Cub Med 15- 5, 1976.

Four diabetic patients with insulin allergy and systemic manifestations are presented. All of them were elderly non insulin-dependent diabetics and two had a history of allergy. Two patients developed their allergic reaction during the first course of treatment, whereas the resumption of the insulin treatment was the cause of allergy in two others. All types of allergic manifestations reported and their incidence in this group were analyzed. The possible pathogenesis of this disturbance is briefly discussed, and the applied therapeutic measures are indicated. The desensitization method successfully used in 3 patients that may be a lifesaving procedure in patients with diabetic acidosis is presented.

RESUME

Padrón Durán, R. S. et al. *Allergip a l'insuline*. Rev Cub Med 15, 5, 1976.

Ce travail présente le cas de 4 patients diabétiques avec allergie á l'insuline et des manifestations généralisées. Ce sont des patients âgés, avec diabète non insulino-dépendant, dont deux avaient des antécédents d'allergie. Deux patients ont développé la réaction allergique dès le début du traitement, les autres, lors de résumer la médication avec l'insuline. Les différents types de manifestations allergiques registrées sont analysés, ainsi que leur incidence dans ce groupe. Une breve discussion de la possible étiopathogénie de ce trouble est réalisée, et les mesures thérapeutiques utilisées sont énoncées, en mettant l'accent sur la méthode de désensibilisation qui a eu des bons résultats chez 3 des patients, et qui peut sauver la vie d'un patient atteint de cétoacidose diabétique.

PE3DME

üaflpoH flypaH P., w ap. AjeiprHH K WHCyjiMHy. Rev Cub Med 15:5,IV?6.

IlpeacTaBMJiM H nauweHTOB anaéTOM Of1HOBpeMeHHOM c MHCyjMHOBHM ajeipw- en w reHeBajIMOBAHHe MaHucpecTaunii. Ohw nauneHTH noanjoro B03pacTa, c He MHCyjjiHHO-coBemaioMHM m y ABA Sajin npeaocbiJiKH ajeipmw. flBe naútieH Tbi pa3BHBAJin ajeipimecicio peanipio c nepBoro MOMeHTa jieMeHHH. Paccha- ipiBajiv; Bce pa3JivMHbie bhak MaHMsecTauHii h hx qacTOTbi b rpyne. flaeT— KDaTKoe oúicyKaeHHH B03MO*H0p0 aThonaToreHHH aToro HapyieHHM m nepe— 'iHCJiHTCH npwHTbie TepaneBiiHecHHe Mepbi. noaqepKBaa MeTofl fleccehu; — 6njim3auim , koTopbiM ycneuJHO BbinoflHeH y 3 M3 Haiuwx nauvieHTOB.

BIBLIOGRAFIA

1. *Gelfand, M. L. et al.* Sensitivity tests to Insulin in patients with local skin lesions from Insulin. Proc Soc Exp Biol Med N Y 86: 258, 1954.
2. *Weitz, M. A.* Insulin hypersensitivity with desensitization. J Allergy 14: 220, 1953.
3. *Goldner, M. G.; Ricketts, H. T.* Insulin allergy. J Clin Endocrinol Metab 2: 595, 1942.
4. *Humphrey, J. H.* Las hormonas como anti- genos: Significado clínico e inmunológico. Métodos de ensayo. En: Clínica inmunológica. Ed. P.G.H. Gell y R.R.A. Coombs. 1ra.

- ed. Pág. 465. Salvat editores, S.A. Barcelona, 1965.
5. *Banting, F. G. et al.* Citado por Devlin y Donovan.
 6. *Marble, A.* Allergy and Diabetes. In: Treatment of Diabetes Mellitus. Ed. E. P. Joslin. 10ma. ed. Pág. 395. Editors Lea & Febriger, Philadelphia, 1959.
 7. *Yasuna, E.* Generalized allergic reactions to insulin. *J Allergy* 12: 295, 1941.
 8. *Dolger, H.* Denatured Insulin: A simplified, rapid means of treatment of allergy to insulin complicating diabetic ketosis. *NY State J Med* 52: 2023, 1952.
 9. *Armstrong, C. N.; Lloyd, III. H.* Severe local and general reaction to insulin zinc suspension and soluble insulin. *Br. Med J* 2: 396, 1954.
 10. *Paley, R. G.* Mechanism of cutaneous reaction to insulin. *Lancet* 2: 1216, 1949.
 11. *Mateo de Acosta, O.* Insulinas: Alergia a la insulina. En: Diabetes Mellitus. Ediciones de Ciencia y Técnica. Instituto Cubano del Libro. Pág. 270. La Habana, 1971.
 12. *Williams, R. Ft.* Tratamiento insulínico: Reacciones alérgicas. En: Tratado de endocrinología. Ed. R.H. Williams. 3ra. ed. Pág. 733. Salvat editores, S.A. Barcelona, 1969.
 13. *Mallins, J.* Local reactions to insulin. In: Clinical Diabetes Mellitus. Ed. Eyre & Spottiswoode. Pág. 404. London, 1968.
 14. *Duncan, G. G.* Reacciones alérgicas a la insulina. En: Diabetes Sacarina. Fundamentos terapéuticos y tratamiento. Editorial Labor. Pág. 192. Barcelona, 1954.
 15. *Devlin, J. GO'Donovan, D. K.* Preferential beef/pork insulin binding capacity. *Diabetes* 15: 790, 1966.
 16. *Dolger, Ft.* Management of insulin allergy and insulin resistance in Diabetes Mellitus. *Med Clin North Am* 36: 783, 1952.
 17. *Davidson, J. C.* Severe skin reaction to I. Z.S. *Br Med J* 1: 614, 1956.
 18. *Sherman, III. B.* Case of coexisting insulin allergy and insulin resistance. *J Allergy* 21: 49, 1950.
 19. *Kreines, K.* The use of various insulins in Insulin allergy. *Arch Intern Med* 116: 167, 1965.
 20. *Flanauer, L.; Batson, J. M.* Anaphylactic shock following insulin injection. *Diabetes* 10: 105, 1961.
 21. *Coombs, R. R. A.; Gell, P. G. Ft.* Clasificación de las reacciones alérgicas asociadas o determinantes de la enfermedad. En: Clínica inmunológica. Ed P.G.H. Gell. y R.R.A. Coombs, 1ra. ed. Pág. 301. Salvat editores, S.A. Barcelona, 1965.
 22. *Jorpes, J. E.* Recrystallized insulin for Diabetes patients with Insulin allergy. *Arch Intern Med* 83: 363, 1949.
 23. *Jorpes, J. E.* Rescrystallized insulin for Diabetes with Insulin allergy. *Acta Med Scand* 239: 313, 1950.
 24. *Lieberman, P. et al.* Allergic reaction to insulin. *JAMA* 215: 1106, 1971.
 25. *Dolovich, J. et al.* Insulin allergy and Insulin resistance. Case report with immunologic studies. *J Allergy* 46: 127, 1970.
 26. *Loveless, M. Ft.; Cann, J. R.* Distribution of "blocking" antibodies in human serum proteins fractionated by electrophoresis-convection. *J Immunol* 74: 329, 1955.
 27. *Kreines, K.* Use of sheep insulin in insulin allergy. *Diabetes* 20: 774, 1971.
 28. *Dolger, Ft.* Allergy to Insulin. *JAMA* 152: 296, 1953.
 29. *Nichols, M. M.* Insulin allergy: Case report with response to boiled Insulin. *J Pediatr* 46: 314, 1955.
 30. *Gastineau, C. F.; Leavitt, M. D.* Treatment of allergy to Insulin with Benadryl. *Mayo Clin Proc* 21: 316, 1946.
 31. *Poliakoff, J.* Rapid treatment of severe Diabetic Ketosis associated with severe Insulin Allergy. *NY State J Med* 58: 243, 1958.
 32. *Mirouze, J. et al.* Céto-acidoses Diabétiques malignes par sensibilization insulínique. (A propos de trois observations). *Diabète* 14: 49, 1966.