



Libros
Virtuales
IntraMed



Capítulo XV

HORMONAS

Jorge Szydloski

ACTH

Descripción

En la práctica clínica actual, las preparaciones de ACTH se utilizan como agentes diagnósticos para evaluar la función adrenocortical. Se usa también en las exacerbaciones de la esclerosis múltiple, espasmos mioclónicos infantiles y colitis ulcerosa.

Incidencia

Es frecuente con preparados naturales de ACTH. Es rara con ACTH sintética (tetracosactrin: molécula de 24 aminoácidos contra 39 aminoácidos de la molécula natural)

Manifestaciones Clínicas

son las siguientes:

Locales: urticaria, angioedema.

Generales: broncoespasmo, shock anafiláctico.

Se informaron decesos con ACTH natural y sintética.

Métodos de Diagnóstico

Se realizan las siguientes pruebas:

Pruebas cutáneas:

- ❖ Prick test ACTH 10 u/ml; tetracosactrin 100 ug/ml
- ❖ Intradermorreacción ACTH 0,1u/ml; tetracosactrín 1 ug/ml

No deben excederse estas dosis ya que puede haber un efecto histaminoliberador.

Laboratorio

- ❖ Se ha detectado IgE específica contra corticotropina por RAST y ELISA.
- ❖ Test de transformación linfocitaria con 1-24 ACTH (tetracosactrín).

Mecanismos

- ❖ Hipersensibilidad mediada por la IgE(test cutáneos+ e IgE específica contra la corticotropina en estudios de laboratorio)
- ❖ La molécula de ACTH sintética es menos alérgica, ya que

no posee la cadena terminal de 15 aminoácidos que tiene la ACTH natural.

- ❖ Sensibilidad a proteínas animales en preparados naturales de ACTH.
- ❖ Aditivos usados en las preparaciones de depósito (zinc).

Manejo

En el caso de pacientes que han experimentado reacciones anafilácticas con preparados de ACTH y test cutáneos positivos, debe evitarse la reexposición.

El riesgo de la desensibilización superaría el beneficio potencial del uso de la droga en la mayoría de las situaciones clínicas.

Bibliografía

- Kanic M, Sepcic J. "Tetracosactide (synacthen depot) in patients with multiple sclerosis" Lijec Ujesn. 1992; 114 (5-8) 134-6
- Lee TM, Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R, "Evaluation and management of corticotrophin allergy" J. Allergy clin. Immunol; 1987; 79 (6):964-88.
- Muller M, Fehm HL, Honoki J, Teller WM " Fatal complication of intravenous administration of synthetic adrenocorticotrophin". Dtsh Med Wochenschr 1982, 10;107(36) 1353-6
- Glass D, Roffe L, Maini RN, Wraith DG, Nuki G " Adverse reactions to Zn 1-24 ACTH therapy associated with specific cellular immunity " Clin. Exp. Immunol. 1975 Abr (1) 55-63

ANÁLOGOS GNRH

Descripción

Estas drogas se usan como inductores de la ovulación en programas de fertilización in vitro.

Otros usos clínicos son endometriosis, ovario poliquístico, pubertad precoz, cáncer de próstata, asma premenstrual. Los más utilizados son el acetato de leuprolide, el acetato de goserelina y el acetato de nafarelina. Otros son: la triptorelina, la gonadorelina y la buserelina.

Incidencia

- ❖ Las reacciones locales son frecuentes (hasta 25%) y en general transitorias.
- ❖ Se encuentran informes aislados de reacciones generales.
- ❖ Se describieron reacciones sistémicas con hormona urinaria purificada foliculoestimulante (uFSH-HP) que pueden evitarse reemplazándola por su análogo recombinante (rFSH).

Factores de Riesgo

La vía de administración nasal es más segura que la intramuscular.

La infusión continua tiene más riesgo que el uso intermitente.

Los usos de preparados de depósito requieren dosis más altas y tratamientos más largos.

Manifestaciones Clínicas

Cutáneas: eritema localizado, prurito, urticaria, vasculitis.

Generales: shock anafiláctico (muy raro)

Respiratorias: broncoespasmo, estornudos.

Métodos de Diagnóstico

Pueden realizarse las siguientes pruebas:

- ❖ Pruebas cutáneas: con Prick Test se obtuvieron resultados positivos con diferentes concentraciones de gonadorelina, buserelina, goserilina, leuprolina.
- ❖ IgE específica (RAST)
- ❖ Biopsia cutánea, en caso de vasculitis

Mecanismos

- ❖ Hipersensibilidad tipo I (pruebas cutáneas positivas y ha-

llazgo de IgE específica)

- ❖ Liberación inespecífica de histamina (buserelina).
- ❖ Vasculitis alérgica con triptorelina
- ❖ Contaminación con impurezas urinarias con hormona urinaria FSH altamente purificada (uFSH-HP)

Manejo

- ❖ Debe evitarse.
- ❖ El ganirelix y el cetrorelix son antagonistas GNRH de reciente aparición con similar valor terapéutico en tratamientos de infertilidad que los agonistas GNRH, aunque de menor incidencia en las reacciones locales y sistémicas; resultan una alternativa útil en los pacientes alérgicos.

Bibliografía

- Griesinger G, Felberbaum RE, Schultze-Mosgau A, Diedrich K, "Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive techniques: are there clinical differences between agents?", *Drugs* ; 2004;64(6)563-75
- Kono T, Ishii M, Taniguchi S. "Intranasal buserelin acetate-induced pigmented roceola-like eruption", *Br. J. Dermatol.* 2000 Sep; 14(3) 658-9
- Battaglia C, Salvatori M, Regnani G, Primavera MR, Genazzani AR, Artini PG; Volpe A "Allergy reaction to a highly purified urinary follicle stimulating hormone preparation in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization" *Gynecol. Endocrinol.*, 2000 Jun; 14(3):158-61
- Bousquet J, Hedon B, Hejjaoui A, Channal I, Michel FV, "Non-specific histamine release activity of buserelina, LH-releasing hormone"; *Allergy* 1998 Oct; 43(7) 540-1
- Raj SG, Karadsheh AJ, Guillot RJ, Raj MH, Kumar P. "Case report: systemic hypersensitivity reaction to goserelina acetate", *Am. J. Med. Sci.*, 1996 Oct;312(4):187-90
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy.* Editions de Condè, Paris France, 2008

CALCITONINA

Descripción

La calcitonina es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos, que participa en la regulación del metabolismo fosfocálcico. Su uso principal es el tratamiento de la osteoporosis grave.

Otros usos son: la enfermedad de Paget, hipercalcemia e hiperparatiroidismo.

Existen tres tipos de calcitonina según su estructura química

- 1) Natural porcina (similitud antigénica con la cabra y la oveja de 28 aminoácidos).
- 2) Sintética de salmón (similitud antigénica con la anguila de 29 aminoácidos).
- 3) Sintética humana (similitud antigénica con la rata de 30 aminoácidos).

Incidencia

La alergia a la calcitonina es extremadamente rara (1/30.000). Es más frecuente con las calcitoninas no humanas.

Las inyecciones repetidas inducirían a la tolerancia.

Manifestaciones Clínicas

Las más frecuentes son eritema de cara y manos, náuseas, vómitos, dolor abdominal y reacción local en el sitio de administración.

Son menos frecuentes la urticaria, el broncoespasmo y el shock anafiláctico.

Métodos de Diagnóstico

Pueden completarse los siguientes procedimientos:

- ❖ Test cutáneos: Prick test : calcitonina del salmón o humana 100 UI/ml Intradermorreacción: calcitonina del salmón o humana 1 UI/ml
- ❖ Test de provocación: nasal: hasta 150 UI/ml Intramuscular: con 25 UI (un caso descrito de shock anafiláctico)
- ❖ Test in vitro: un caso positivo de IgE específica (RAST) frente a la calcitonina porcina.
- ❖ Test de liberación de histamina leucocitaria (calcitonina del salmón).

Mecanismos

Hipersensibilidad IgE dependiente.

Manejo

Debe evitarse.

Puede usarse las calcitoninas humanas.

Resulta más segura la vía intranasal y subcutánea.

Las pruebas negativas no excluyen manifestaciones alérgicas por la calcitonina.

Bibliografía

- Rodríguez A, Trujillo M J , Herrero T, Baeza M L, De Barrio M, " Allergy to calcitonin". Allergy 2001; 56 (8):801.
- Porcel S L, Cumplido J A, de la Hoz B, Cuevas M, Losada E. " Anaphylaxis to calcitonin". Allergol et Immunopathol 2000, 28:243-5.
- Piccone U, Pala M, Caprari M, " Schock anafilattico da calcitonina. Descrizione di un caso e revisione della letteratura". Minerva Cardioangiol, 1994,42(9): 435-41.
- Cuskey J, Dubois L, du Buske L, " Induction of urticaria and angioedema by synthetic salmon calcitonin", J. Allergy Clin. Immunol, 1991; 87 (1): A 359.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008

CORTICOIDES

Descripción

Desde su descubrimiento e introducción terapéutica a mediados de 1930, los corticoides se usaron ampliamente en el tratamiento de las enfermedades alérgicas. Sin embargo, ellos mismos pueden producir reacciones alérgicas de tipo inmediato o tardío.

Incidencia

- ❖ Las reacciones alérgicas sistémicas a los preparados de corticoides son raras (alrededor del 0,1%) la metilprednisolona y la hidrocortisona son las más frecuentemente implicadas (hidrocortisona: 46%; metilprednisolona: 31%; prednisolona: 11%; dexametasona: 9%; y prednisona 3%).
- ❖ La vía endovenosa está implicada con mayor frecuencia aunque se describen casos por vía oral, tópica e intraarticular.
- ❖ Se informaron casos aislados de reacciones sistémicas por inhalación de budesonide.
- ❖ Las reacciones más frecuentes son las dermatitis de contacto por corticoides tópicos (desde el 0,5% hasta el 5%).

Factores de Riesgo

Relacionados con el paciente

- ❖ Historia previa de reacciones a otras drogas.
- ❖ Intolerancia a la aspirina (broncoespasmo inducido por hidrocortisona).
- ❖ Asmáticos graves.
- ❖ Transplantados renales.

Relacionados con la droga

- ❖ Vía endovenosa rápida.
- ❖ Infusión de altas dosis.
- ❖ Preparados que contienen succinatos en lugar de acetato.

Manifestaciones Clínicas

Las reacciones inmediatas que se informan con mayor frecuencia son rash pruriginosos, broncoespasmo e hipertensión. Si bien se asociaron algunas muertes con la infusión endovenosa rápida de corticoides (metilprednisolona), la función de los esteroides en estos decesos es motivo de debate.

Algunos pacientes presentan reacciones retardadas a las pocas horas hasta 24 o 48 horas después de su administración y se

manifiestan como urticaria o rash exantematoso. Tienden a ser menos graves que las reacciones inmediatas y de resolución espontánea.

Métodos de Diagnóstico

Pueden llevarse a cabo las siguientes prácticas:

❖ Test cutáneos

1. Prick test: algunos casos positivos

- ▶ Succinato de metilprednisolona: 40 mg/ml.
- ▶ Succinato de hidrocortisona: 100 mg/ml.
- ▶ Succinato de prednisolona: 10 mg/ml - 30 mg/ml.
- ▶ Fosfato de betametasona: 4 mg/ml - 6 mg/ml.
- ▶ Fosfato de dexametasona: 4 mg/ml - 5 mg/ml.

2. Intradermoreacción: más sensible, pero menos específico que el prick test. Puede ser útil para determinar reactividad cruzada.

Se describen pruebas cutáneas positivas a los excipientes (carboximetilcelulosa)

- ▶ Succinato de metilprednisolona: 0,4 mg/ml.
- ▶ Succinato de hidrocortisona: 1 mg/ml.
- ▶ Succinato de prednisolona: 0,1 mg/ml.
- ▶ Fosfato de betametasona: 0,06 mg/ml.
- ▶ Fosfato de dexametasona: 0,05 mg/ml.

3. Pruebas de provocación

- ▶ Hidrocortisona oral: 5 mg, 10 mg, 15 mg y 30 mg
- ▶ Prednisolona oral: 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg
- ▶ Hidrocortisona intravenosa: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 75 mg
- ▶ Prednisolona intravenosa: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg y 40 mg.

Los desafíos orales o endovenosos pueden provocar reacciones anafilácticas potencialmente fatales.

❖ Laboratorio

1. Prueba de activación de basófilos (CD63): 1 caso positivo informado.

2. Dosaje de IgE específica mediante RAST y ELISA

Mecanismos

- ❖ Se desconoce si las reacciones por corticoides son inmunomediadas.

- ❖ En un informe aislado se detecta IgE específica contra metilprednisolona
- ❖ Probablemente, actuarían como haptenos que se unen a macromoléculas y forman complejos inmunogénicos.
- ❖ Función de preservativos y excipientes (parabenos, sulfitos, carboximetilcelulosa)
- ❖ Función de sales esteroideas (succinato de sodio en hidrocortisona y metilprednisolona)
- ❖ El mecanismo más presumible es no inmunológico

Liberación de histamina por mastocitos, efecto proinflamatorio paradójico de los esteroides, inhibición transcripcional de los componentes de la vía de la ciclooxigenasa desviando el balance hacia la producción de leucotrienos más broncoespásticos.

Manejo

- ❖ Debe evitarse.
- ❖ No debe usarse hidrocortisona en pacientes con intolerancia a la aspirina.
- ❖ Se prefiere la vía oral a la endovenosa.
- ❖ En el caso de administración endovenosa de altas dosis, debe administrarse lentamente (mínimo 60 minutos).
- ❖ No siempre existe reactividad cruzada entre los distintos preparados.

Bibliografía

- Kilpio, M Hannuksela. "Corticosteroid Allergy in asthma"; *Allergy* 2003;58:1131-1135.
- Nakamura H, Matsuse H, Obase Y, Mitsuta K, Tomori S, Saeki S, Kawano T, Kondo Y, Machida I, Shimoda T, Asai S, Kohno S. "Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics". *Respiration*. 2002; 69 (4) 309-13
- Lavjay Butani. "Corticosteroid-induced hypersensitivity reactions". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:439-45.
- Kammgl, Hagmeyer K O " Allergic- type reactions to corticosteroids". *AnnPharmacother* 1999 Abr; 33(4):451-60.
- Shonwald S. "Methylprednisolone anaphylaxis". *Am.J. Emerg. Med*. 1999 Oct; 17 (6) 583-5
- Pirker C, Mistic A, Frosch P J. "Angioedema and dysphagia caused by contact allergy to inhaled budesonide" *Contact dermatitis* 2003 Aug; 49 (2): 77-9
- Vervloet D, Pradal M, Birbaum J, Koepfel M. *Drug Allergy*. Editions de Condè, Paris France, 2008

CORTICOIDES TÓPICOS

Descripción

En todo paciente en tratamiento con corticoides tópicos que no mejora su patología cutánea, debe considerarse la alergia un diagnóstico diferencial.

Incidencia

La prevalencia informada de dermatitis alérgica de contacto para el período de 1993 a 2002 varió del 0,55% al 5,98%. En un estudio multicéntrico europeo sobre 7238 pacientes, se obtuvo un 2,6% de patch test positivos por lo menos a 1 corticoide.

Factores de Riesgo

Existe con el uso a largo plazo y las aplicaciones frecuentes de esteroides tópicos en pacientes con úlceras en miembros inferiores, dermatitis por estasis, dermatitis atópica o dermatitis de contacto (especialmente en manos).

Manifestaciones Clínicas

El diagnóstico de alergia a corticoides tópicos es dificultoso debido a que los síntomas se suelen superponer a los de la enfermedad cutánea subyacente.

Las áreas más afectadas son piernas, manos y cara, y puede manifestarse como eczema agudo, eczema crónico reagudizado o edemas localizados agudos.

Los síntomas cutáneos pueden producirse por administración parenteral de corticoides.

Métodos de Diagnóstico

Se realizan pruebas de parche con lecturas positivas hasta 10 días después de la prueba.

Los corticoides que deben incluirse son budesonide 0,1%, 17 valerato de betametasona 1%, 17 propionato de clobetasol 1%, 17 butirato de hidrocortisona 1% y 21 pivalato de tixocortol.

Pruebas de parche:

- ▶ Budesonida: 0,01% en petrolato
- ▶ 17 valerato de betametasona: 1% en petrolato
- ▶ Acetonide de triamcinolona: 1% en petrolato
- ▶ Tixocortol: 0,1%-1% en petrolato
- ▶ Clobetasol 1% en petrolato
- ▶ 21 Fosfato disódico de dexametasona: 1% en petrolato

- ▶ 17 butirato de hidrocortisona: 1% en alcohol
- ▶ Mometasona: 0,01% en alcohol
- ▶ Fluocortolona 1% en alcohol
- ▶ Fluticasona: 1% en alcohol-dimetilsulfóxido
- ▶ Lectura a las 48, 72 y 96 horas y 7 y 10 días.

La prevalencia de alergia de contacto es más elevada con corticoides no fluorados (hidrocortisona, hidrocortisona 17 butirato y budesonide) que con corticoides fluorados (propionato de clobetasol). La reacción cruzada entre corticoides tópicos es frecuente. Cuando las reacciones cutáneas son negativas, debe pensarse en dependencia más que en alergia.

Mecanismos

Hipersensibilidad de contacto retardada (células T)

Manejo

- ❖ Debe evitarse.
- ❖ Debe seleccionarse corticoides con menor capacidad sensibilizante (corticoides fluorados) y sobre la base de los resultados de las pruebas cutáneas.

Bibliografía

- A Radial, S Posadas, J Alvarez, MJ Torres, JA, Alvarez, C Mayorga, M Blanca "Noninmediate reactions to systemic corticosteroids suggest an immunological mechanism" *Allergy* vol. 60 (5) 665 2005
- Keegelt, Saunders H, Milme R, Sajja Chareonpong P, Fletcher A, Nixon R " Topical corticosteroid allergy in an Urban Australian Centre". *Contact dermatitis* 2004 Ene, 50(1) 6 -14
- Ferguson A D, Emerson R M , English J S "Cross-reactivity patterns to budesonide". *Contact dermatitis* 2003 Jul, 49 (1) 53-4
- Benneti M L, Fountain J M , Mc Carty M A, Sheretz E F. "Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or asthma" *Am J contact dermatitis* 2001 Dic, 12 (4):193-6
- Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH " The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. Centres: prescribing implications" *Br. J. Dermatol.* 1999 Nov; 141 (5) 863-6
- Doms Goossens A. Andersen K E, Brandao F M, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, Ducombs G, Frosch P, Hannuksela M, Lachapelle J M Lahtia, Menne T, Wahlberg JE, Wilkinson J D "Corticosteroid Contact allergy: an ECDRG multicentre study" *Contact Dermatitis*, 1996; 33: 40-4
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008*

HEPARINA

Descripción

Es un mucopolisacárido ácido polianiónico sulfatado, utilizado en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. También, se utiliza durante la hemodiálisis y en las cirugías cardíaca y arterial. Se extrae a partir de la mucosa porcina intestinal o el pulmón bovino.

Incidencia

La trombocitopenia asociada a la heparina se presenta del 1% al 5% de los pacientes, luego de 5 días de tratamiento con heparina no fraccionada. El eczema y la necrosis cutánea se informan con frecuencia; la anafilaxia es excepcional (1 caso confirmado en la bibliografía).

Factores de Riesgo

Son los siguientes:

Sexo femenino y obesidad (reacciones cutáneas tardías) y su uso en tratamiento prolongados.

Manifestaciones Clínicas

Pueden observarse las siguientes manifestaciones:

1. Trombocitopenia asociada a heparina:

- ❖ Tipo I: trombocitopenia leve, luego de 2 a 4 días de tratamiento con heparina (es reversible y no inmunológica).
- ❖ Tipo II: trombocitopenia grave y de aparición súbita luego del 5.º día de tratamiento con heparina. Se la asocia a necrosis y tromboembolia (mecanismo inmunológico tipo II).

2. Reacciones de hipersensibilidad inmediata.

- ❖ Anafilaxia.
- ❖ Broncoespasmo.
- ❖ Urticaria.
- ❖ Rinitis y conjuntivitis.

3. Necrosis cutáneas.

- ❖ Eritema en el sitio de inyección y necrosis cutáneas, luego de 5 a 9 días de tratamiento.

4. Reacciones cutáneas tardías.

- ❖ Placas infiltrativas o eczema, luego de 10 días del inicio del tratamiento en el sitio de aplicación.

Métodos de Diagnóstico

Se realizan las siguientes pruebas:

1. Laboratorio:

Detección de anticuerpos antiheparina-factor plaquetario 4: el estudio puede ser funcional (demuestra activación plaquetaria) o por inmuno ensayo (ELISA) que busca la presencia de anticuerpos funcionales (es muy sensible aunque tiene baja especificidad)

2. Pruebas cutáneas: son contraindicadas en trombocitopenias.

En reacciones inmediatas:

- ❖ Prick (heparina comercial sin diluir) e intradermorreacción (1/1000 hasta 1/10) con lectura inmediata y a las 48 y a las 96 horas (casos positivos en reacciones por hipersensibilidad tipo I y tipo IV).
- ❖ Puede utilizarse heparina sódica subcutánea 0.1 ml con lectura a los 30 minutos, a los 2 días y a los 4 días.
- ❖ Biopsias cutáneas demuestran lesiones histológicas de tipo III y IV.

Mecanismos

La heparina actuaría como hapteno por su capacidad de unión a las proteínas y se adheriría a las proteínas dérmicas y subcutáneas. Puede producir reacciones alérgicas de tipo I al IV. La de mayor riesgo es la trombocitopenia por mecanismo tipo II (anticuerpos citotóxicos).

Se demostraron reacciones cruzadas entre heparina y heparinoides razón por la cual habría más de un epítotope con potencia alérgica.

Manejo

1. Trombocitopenia inducida por heparina tipo II.

- ❖ Debe tratar de detectarse precozmente y suspender el tratamiento para evitar complicaciones (tromboembolismo, gangrena en miembros inferiores, necrosis cutánea)
- ❖ Debe efectuarse el conteo rutinario de plaquetas durante el tratamiento con heparina.
- ❖ Aunque es menos riesgoso el uso de heparina de bajo peso molecular, está contraindicado en estos pacientes.
- ❖ El tratamiento con el inhibidor directo de la trombina (argatroban o el heparinoide danaparoid) es una estrategia efectiva para revertir la trombocitopenia y para reducir sus complicaciones.
- ❖ Se desarrollaron nuevas drogas antitrombina: bivalidurina y fondaparinux.

- ❖ Deben usarse medios físicos para la prevención de la trombosis.

2. Alergia heparina: en pacientes con antecedentes clínicos de alergia a la heparina:

- ❖ Debe usarse heparina de bajo peso molecular o heparinoides (deben efectuarse test cutáneos para descartar reactividad cruzada y guiar la elección terapéutica)
- ❖ Deben usarse inhibidores de la trombina.
- ❖ Deben utilizarse corticoides tópicos en sitio de aplicación (hirudinas).
- ❖ Debe efectuarse cambio de vía de administración: algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad retardada a heparina subcutánea toleran la vía endovenosa.
- ❖ Debe reemplazarse por iloprost (análogo de la prostraciclina con efecto vasodilatador y fibrinolítico).
- ❖ Debe hacerse la desensibilización, si no hay otra alternativa (3 casos informados). I endovenosa

Día 1: 100 UI/1000 ml solución salina/24 horas

Día 2: 1000 UI/ 1000 ml solución salina/24 horas

Día 3: 5000 UI/1000 ml solución salina/24 horas

Luego 5000 UI subcutáneas cada 12 horas hasta la cirugía.

II subcutánea y endovenosa

Día 1: 50 UI SC

▶ Luego de 40 minutos: 250 UI SC

▶ Luego de 40 minutos: 500 UI SC

Día 2: 500 UI SC

▶ Luego de 40 minutos: 1500 UI SC

▶ Luego de 40 minutos: 3000 UI SC

Día 3: 500 UI IV

▶ Después de 40 minutos: 1500 UI IV

▶ Después de 40 minutos: 3000 UI IV

Día 4: 5000UI IV

Bibliografía

- Parekh K, Burkhart HM, Hatab A, Ross A, Muller BA. "Heparin allergy: successful desensitization for cardiopulmonary by pass". J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005 Nov; 130(5) 1455-6.
- Menajovsky LB; "Heparin-induced thrombocytopenia: Clinical manifestations and management strategies ", Am. J. Med. 2005, Ago; 118 Suppl 8A 21S-30S
- Gaigl Z, Pfeuffer P, Raith P, Brocker E B, Trautmann A. "Tolerance to intravenous heparin in patients with delayed type hypersensitivity to heparins: A Prospective study", BR J Haematol; 2005 Feb; 128 (3) 389-92.
- Kenkes-Matthes B, Walenga J M, Harenberg J, Fareed J. "Argatroban Treatment for patients with intolerance to heparin and hirudin" Clin. Appl Thromb. Hemost. 2005. Ene; 11 (1) 99-103.
- Berkun Y ,Haviv YS – Schwartz LB – Shalit M. "Heparin induced recurrent anaphylaxis". Clin. Exp. Allergy 2004 Dic; 34 (12) 1916 – 18
- Warkentin TE, Hedden M " Laboratory Diagnosis of immune heparin induced thrombocytopenia". Curr. Hematol. Rep. 2003 Mar; 2 (2) 148 -57.
- Patriarca G, Rossi M, Schiavino D, Schinco G, Fais G, Varano C, Schiavello R, " Rush desensitization in heparin hypersensitivity: a case report". Allergy; 1994; 49 (4): 292 – 4.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008

INSULINA

Descripción

Desde la introducción de la terapia con insulina en 1922, se describen reacciones adversas de tipo inmunológico. Las más importantes son la alergia insulínica y la resistencia insulínica.

Incidencia

Con los preparados históricos de insulina, entre el 10% y el 56% de los pacientes presentaban reacciones. En los pacientes en tratamiento con insulina recombinante humana, la frecuencia de reacciones alérgicas bajó del 0,1% al 2 % para reacciones sistémicas y del 5 al10% reacciones locales.

Factores de Riesgo

- ❖ La insulina porcina y la bovina difieren en 1 y en 3 aminoácidos respectivamente con la humana. Por lo tanto, la primera es menos alérgica que la segunda.
- ❖ Presenta impurezas en los preparados.
- ❖ Pueden presentar agentes retardantes, como protamina y zinc (insulina NPH y ultralenta).
- ❖ HLA DR 2, 3 y 4.
- ❖ Presencia de anticuerpos antiinsulina.
- ❖ Exponerse de manera intermitente a la insulina.
- ❖ La vía subcutánea es más riesgosa que la infusión endovenosa por bomba.

Manifestaciones Clínicas

Generalmente, los síntomas se manifiestan al comienzo del tratamiento. Las de mayor frecuencia son las reacciones locales en el sitio de aplicación (dolor, eritema, picazón e induración dentro de la hora de aplicación).

Se describen, también, patrones de respuesta bifásicos (inmediata y tardía), intermedios (reacción de ARTHUS) y retardados (reacción tipo tuberculina).

Las reacciones sistémicas son poco frecuentes y abarcan urticaria generalizada, angioedema, broncoespasmo y shock anafiláctico (mediados por la IgE).

La resistencia insulínica es mediada por la inmunoglobulina G frente a la insulina exógena y produce complejos no funcionales.

La enfermedad del suero es extremadamente rara.

Métodos de Diagnóstico

Se puede llegar a un diagnóstico por medio de la historia clínica, el examen físico, la revisión de las medidas de automanejo y la realización de los test cutáneos específicos.

Test cutáneos

Deben testarse distintos tipos de insulina y sus aditivos (protamina, parabenos, metacresol, fenol, zinc e isofanos) presentes en los dispositivos comerciales, como Novo Insulin Allerg Kit.

- ❖ Prick test: insulina 40UI/ml - 100 UI/ml, sulfato de protamina 10mg/ml
- ❖ Intradermorreacción: 0,02 ml de distintas insulinas, se comienza con dilución de 1/100.000 hasta 1/10. Protamina 0.1 mg/ml. Se utilizan para seleccionar la insulina menos inmunogénica.

Estudios de laboratorio

- ❖ Dosaje IgE específica (por ELISA o RAST)

Los títulos altos de IgE correlacionan con alergia sistémica a la insulina. Niveles bajos de IgE se encuentran en 44 % de los pacientes tratados con insulina y asintomáticos.

Se detecta IgE frente a la protamina en pacientes tratados con NPH.

- ❖ Dosaje IgG específica (ELISA)

El análisis cuantitativo de la capacidad de unión de la insulina al suero hace diagnóstico de resistencia insulínica (> de 5 u/l de plasma)

Mecanismos

Más del 50% de los pacientes con sospecha de alergia a preparados de insulina no tienen alergia verdadera (mala técnica de aplicación, enfermedades cutáneas, otras alergias)

Las reacciones de tipo inmunológico pueden ser las siguientes:

IgE dependientes: reacciones locales o sistémicas, como urticaria o shock anafiláctico, se genera IgE contra varios epítopes de la molécula de insulina.

Reacciones tipo III por inmunocomplejos: enfermedad del suero, adenopatías, resistencia insulínica.

Reacciones tipo IV infrecuentes.

Las diferencias en la estructura primaria y terciaria de la molécula de la insulina determinarían su potencial antigénico.

La insulina porcina es menos alergénica que la bovina (1 aminoácido diferente de la humana contra 3) y la humana es menos alergénica que ambas (existe reactividad cruzada entre todas).

Formación de dímeros y agregados

Sensibilización a aditivos (protamina, zinc, preservativos, buffers)

Sensibilización al látex.

Los nuevos análogos recombinantes de la insulina: insulina aspártica (insulina humana B28 asp) y lispro (insulina humana B28 lis B29 Pro) son menos inmunogénicas debido a que se transforman en monómeros en el sitio de inyección y son rápidamente absorbidas

Se informaron casos de alergia a estas drogas.

Otro análogo recombinante reciente es la insulina glargina que es un análogo de larga duración.

Manejo

- ❖ Reacciones locales

Debe revisarse la técnica de aplicación y deben modificarse los sitios de inyección, cambio a insulinas menos inmunogénicas (análogos), uso de antihistamínicos, uso de corticoides.

- ❖ Reacciones generales

Cambio de insulina (Lispro y aspárticos son útiles).

Dosis fraccionada.

Deben usarse antihistamínicos y corticoides.

- ❖ Desensibilización:

cuando las técnicas anteriores fallan o la reacción sistémica es grave y persistente, se intenta desensibilizar con la insulina de menor reactividad en las pruebas cutáneas. Se puede inducir

tolerancia en forma rápida, utilizar insulina humana por vía subcutánea a partir de 0,004 UI y duplicar la dosis cada 30 minutos hasta alcanzar la dosis deseada.

Otro esquema puede ser comenzar con ½ dosis de insulina y subir 5 U SC cada 12 hs hasta alcanzar el control del paciente. Se debe continuar con lenta o NPH cada 12 horas.

Puede efectuarse endovenosa por bomba de infusión comenzando con 0,1 unidad/hora y aumentar en forma horaria hasta alcanzar niveles terapéuticos.

Existen informes de casos con alergia sistémica intratable que se resolvieron con trasplante pancreático o con Omalizumab

Bibliografía

- U. Bodgteger, Wittrup M " A Rational Clinical Approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases", *Diabetic Medicine* 2005. Ene; 22(1) 102-6.
- Xu Ji Xiong, Liu Jian Ying, Chang Yulan, Chen Huixian "The Human insulin analog aspart can induce insulin allergy" *Diabetes care* 24:2084-85,2004.
- Fernandez L, Duque S, Montalban C, Bartolome B. "Allergy to human insulin" *Allergy* 2003. Dic 58 (12) 1317.
- Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I "Management of insulin allergy" *Allergy* 2001. Sep; 56(9) 919-20.
- Eapen SS, Connor E L, Gern J, "Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5 years-old child". *Ann. Allergy Asthma Immunology* 2000 Nov; 85 (5) 395- 397.
- Frigerio C, Aubry M, Gomez F, Graf I, Dayer E, de Kalbermatten N , Gaillard R.C, Spertini F, "Desensitization-resistant insulin allergy" *Allergy*, 1997; 52 (2): 238-9.
- Lebovitz H.E " Insulin allergy and insulin resistance", *Curr. Ther. Endocrinol. Metab*, 1997; 6 : 500-4
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. *Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008*

PROTAMINA

Descripción

Descubierta en 1868, la protamina es una molécula proteica alcalina, policatiónica formada por dos tercios de arginina y un tercio de otros aminoácidos. Deriva del esperma del salmón.

Sus usos clínicos incluyen la neutralización de la heparina durante la cirugía cardíaca o vascular, el cateterismo cardíaco, la diálisis y el retardo de la absorción de la insulina en preparados de acción larga o intermedia.

Incidencia

La incidencia de reacciones adversas según autores varía del 0,06% al 10,7%.

Factores de riesgo

En diabéticos tipo I, la presencia de IgE contra la protamina conlleva a un riesgo relativo de 95 por su uso, y la presencia de IgG contra la protamina lleva un riesgo relativo de 38.

Con NPH, el 38% de los diabéticos desarrolla IgG al año de tratamiento y el 91% después de 20 años de tratamiento. Los factores son los siguientes:

- ❖ Vasectomía.
- ❖ Alergia al pescado.
- ❖ Exposición previa a sulfato de protamina.
- ❖ Infusión rápida de la protamina.
- ❖ A pesar de los factores de riesgo, no se contraindica el uso de la protamina.

Manifestaciones Clínicas

Se observan las siguientes manifestaciones:

- ❖ Hipotensión por liberación de histamina luego de una infusión endovenosa rápida.
- ❖ Shock anafiláctico.
- ❖ Hipertensión pulmonar.
- ❖ Broncoespasmo.
- ❖ Edema pulmonar no cardiogénico.
- ❖ Otras reacciones: escalofríos, dolor torácico, náuseas, vómitos, angioedema, rash cutáneo y prurito.

Métodos de Diagnóstico

Pueden realizarse las siguientes pruebas:

❖ Pruebas cutáneas: la intradermorreacción con el 0,01 al 0,02 ml de una solución de protamina 1mcg/ml tiene una sensibilidad de 91%. Tiene el 22% de falsos positivos por lo tanto no es útil como método de screening en pacientes de riesgo.

❖ Análisis de laboratorio: el dosaje de IgG e IgE específica por RAST tiene alta sensibilidad, aunque es costoso.

Dosaje de IgG e IgE específica por ELISA tiene falsos positivos.

Dosaje de triptasa sérica: un paciente diabético con aumento de triptasa luego de una reacción adversa por protamina.

Mecanismos

- ❖ Hipersensibilidad mediada por la IgE
- ❖ Hipersensibilidad mediada por la IgG
- ❖ Activación de complemento (por complejos heparina-protamina o complejos protamina- IgG antiprotamina, con generación de C3a, C4a y C5a).
- ❖ Liberación de histamina no inmunológica (relacionada con la velocidad de infusión).
- ❖ El aumento del tromboxano A2 mediado por complemento produce hipertensión pulmonar.

Manejo

Si la reacción es inmunológica, debe evitarse el uso de protamina. Si es de origen incierto, algunos recomiendan premedicar con corticoides, antihistamínicos (H1y H2) e infusión endovenosa lenta de protamina.

Puede usarse hirudina (inhibidor de la trombina) en lugar de la heparina, y también, la hexadimetrina en lugar de la protamina.

Otros promotores de hemostasis son: Factor 4 plaquetario recombinante, heparinasa (están en estudio).

Deben utilizarse dispositivos removedores de heparina.

Bibliografía

- Mc Brien M E, Webb ST, Breslin. Anaphylaxis and Anaesthesia, Br. J Anaesth 2005; Apr; 94(4) 547,8.
- Park KW. Protamine and Protamine Reactions. Int. Anesthesiol Clin 2004 Summer; 42(3):135-45.
- Madsen C S, Pallesen P A, Andersen C, Andersen L I. Protamine Allergy in Heart Surgery. Ugeskr Laeger.2002 Sept 2; 164(36): 4187 8
- Porsche R, Brenner ZR. Allergy to Protamine Sulfate. Heart Lung 1999 Nov-Dic; 28 (6) 418-28
- Bollinger ME, Hamilton RG, Wood RA.Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity. A case report. J Allergy. Clin Immunol. 1999 Aug; 104 (2 Pt1): 462-5.
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel M. Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008

PSEUDOEFEDRINA

Descripción

Es un alcaloide cristalino isómero de la efedrina que se administra en forma de hidrocloreto o sulfato. Junto a otras drogas simpaticomiméticas, se usa por sus propiedades vasoconstrictoras para el alivio de la congestión nasal y como midriático.

Incidencia

Es muy baja para el uso sistémico.

Mayor frecuencia con el uso de gotas midriáticas: fenilefrina, tropicamida, ciclopentolato y la fenilefrina es la responsable del 93,5% de las sensibilizaciones y del 53% de los casos de conjuntivitis alérgicas en pacientes alérgicos a midriáticos.

Manifestaciones Clínicas

Son dos:

- ❖ Urticaria, eritema fijo no pigmentado, pseudoescarlatina, eritema multiforme (en utilización sistémica).
- ❖ Conjuntivitis alérgica, blefaritis, eczema de contacto periorbitario (uso de gotas midriáticas)

Métodos de Diagnósticos

Pruebas cutáneas

- ❖ Prick test con concentración de 25 mg/ml.
- ❖ Test de parche.

Se realizan con pseudoefedrina al 10% en petrolato, fenilefrina al 10%, efedrina al 10 y al 20%, fenilpropanolamina al 10%, metoxamina al 1% y oximetazolina al 10%.

Para la pseudoefedrina, la sensibilidad diagnóstica es del 72,4%.

En pacientes alérgicos, el 64% presentó reacción cruzada a 3 o más drogas diferentes.

Algunos autores efectúan la prueba de provocación conjuntival

Mecanismos

Son los siguientes:

- ❖ Desconocido en los rashes cutáneos y en el síndrome de shock tóxico.
- ❖ Hipersensibilidad tipo IV en el eczema periorbitario.

Manejo

- ❖ Debe evitarse.
- ❖ Los test de parches son útiles como screening de reacciones alérgicas en el campo de las oftalmopatías, pero tienen baja sensibilidad y alto porcentaje de sensibilización cruzada.

Bibliografía

- Barranco R, Rodríguez A, de Barrio M, Trujillo MJ, de Frutos C, Matheu V, Tornero P, Herrero T. " Simpathomimetic drug allergy: cross reactivity study by match test", Am, J. Dermatol. 2004; 5(5) 351-5.
- Ventura MT, Di Corato R, Di Leo E, Foti C, Buquiccio R, Sorgia C, Cursi A, "Eyedropinduced allergy: clinical evaluation and diagnostic protocol", Immunopharmacol Immunotoxicol.2003 Nov; 25(4)529-38.
- Moreno-Escobosa MC, de las Heras M, Figueredo E, Umpierrez A, Bombin C, Cuesta J, " Generalizad dermatitis due pseudoephedrine" Allergy 2002 Aug; 57(8):753
- Gonzalo- Garito MA, Perez -Calderon R, de Argila D, Rodríguez Nevado I, " Erithrodermia to pseudoephedrine in a patient with contact allergy to phenilephrine" Allergol Immunopathol(Madrid)2002 Jul -Ago 30(4):239-42
- Ockenfels HM, Seemann U, Goos M. "Contact allergy in patients with periorbital eczema: analysis of allergens. Data recorded by the information network of the departments of dermatology", Dermatology 1997; 195(2) 119-24
- Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koepfel M. Drug Allergy. Editions de Condè, Paris France, 2008