

USO DE LA MEZCLA DETERMINANTE MENOR (MDM) COMO PRUEBA CUTANEA EN EL DIAGNOSTICO DE ALERGIA A LA PENICILINA

- * Dra. Ritz E. Jiménez Martínez
- * Dra. Gloria Altagracia Gutiérrez
- * Dr. Orlando R. Contreras
- * Dra. Rita González Cruz, MSP
- * Dr. Julio Rodríguez Grullón

RESUMEN:

Se hicieron pruebas cutáneas con la Mezcla Determinante Menor (MDM) producida por hidrólisis de la Penicilina cristalina a 100 pacientes con historia previa de alergia a la Penicilina y a 300 pacientes sin historia de alergia a este antibiótico. De los 100 pacientes con historia de alergia, 12 resultaron positivos. De los 300 pacientes sin historia de alergia ninguno resultó positivo.

MDM Alergia a la penicilina

ABSTRACT:

Skin testing with the Minor Determinant Mixture (MDM) obtained by hydrolysis of Crystalline penicillin was done to 100 patients with history of Penicillin allergy and to 300 patients without history of Penicillin allergy. 12 patients in the group of patients with history of allergy gave positive results, but none of the 300 patients in the group without history of allergy turn out a positive result.

MDM Penicillin allergy

INTRODUCCION

El temor a una reacción alérgica es la causa principal de que los médicos no utilicen la Penicilina, el antibiótico más barato y de efectividad no superada si la bacteria es sensible, con la frecuencia que debieran.

Si el paciente es de condición económica pobre, como ocurre en nuestros hospitales públicos, es casi condenarlo a no llevar tratamiento alguno, al empeoramiento de su estado de salud y muchas veces a la muerte, pues el antibiótico sustituto al aumentar varias veces el costo del tratamiento (sin ser más efectivo y siendo más tóxico) hace imposible que el paciente pueda llevarlo a cabo.

Es por tanto altamente prioritario que los médicos dominicanos nos familiaricemos con algún método confiable y práctico para detectar el paciente a riesgo de una reacción alérgica a la Penicilina.

(*) De los servicios de Pediatría y Medicina General del Hospital Dr. Luis E. Aybar. Santo Domingo, República Dominicana.

Lamentablemente es frecuente en nuestro medio la inyección de varios miles de unidades del antibiótico intradérmicamente, lo cual además de dar un 99% de resultados falsos positivos¹ puede desencadenar la temida reacción alérgica si el paciente es realmente alérgico a la Penicilina.

Las pruebas clásicas para la detección de pacientes alérgicos a la Penicilina son las pruebas cutáneas con la Penicyloil Polilisina (PPL) y la Mezcla Determinante Menor (MDM).

La preparación del PPL requiere alguna capacidad técnica y está manufacturado y se vende comercialmente en los países desarrollados. No está disponible en nuestro país.

El MDM es de tan fácil preparación, que no ha sido manufacturado y es habitualmente preparado en las farmacias de los establecimientos de salud donde se utiliza.

Leyendo el trabajo efectuado en el país por el Dr. Axel Ruiz Tellez y col² apreciamos que siempre que un paciente resultaba positivo al PPL lo era también al MDM y en ese trabajo no se observó ningún paciente que resultara positivo solamente al PPL. El MDM es además la prueba que

detecta al paciente a riesgo de tener una reacción anafiláctica.

Por estas razones nos decidimos a realizar estetrabajo en el Hospital Dr. Luis E. Aybar utilizando MDM preparado por nosotros mismos y ver si era posible su utilización en nuestro país de manera rutinaria cuando se necesitara detectar algún paciente con alergia a la Penicilina.

MATERIALES Y METODOS

Estudiamos 400 adultos jóvenes comprendidos entre las edades de 17 y 40 años, que es el grupo donde se ha encontrado existe el mayor riesgo de alergia a la Penicilina,³ 62.5% pertenecían al sexo masculino y 37.5% pertenecían al sexo femenino.

Cuadro No. 1 ANTECEDENTES ALERGICOS ATRIBUIDOS A LA ADMINISTRACION DE PENICILINA

Dermatitis alérgica (erupción morbiliforme)	43
Prurito generalizado	28
Urticaria	14
Asma	5
Dolores articulares	4
Rinitis	2
Otros	4
TOTAL	100

De estos pacientes, 300 no tenían historia de alergia a la Penicilina y 100 de ellos presentaban historia de alergia a este medicamento.

En el grupo de los 300 pacientes sin historia de alergia, 69% eran masculinos y 31% eran femeninos, mientras que en los 100 pacientes con historia de alergia, 44% eran masculinos y 56% eran femeninos, lo que interpretamos como otra evidencia de que el sexo no es importante en el desarrollo de la alergia a la Penicilina, como se ha reportado previamente.³⁵

Los pacientes fueron tomados de los asistentes a la emergencia de medicina interna del Hospital Dr. Luis E. Aybar desde el 1ro. de agosto hasta el 30 de noviembre de 1988.

La preparación del MDM se hizo en una dilución de Penicilina G cristalina de 100 unidades por mililitro en una

solución de suero salino estéril al 0.9% y dejándola en reposo a la temperatura ambiente por siete días, en frascos tapados de 10 ml de capacidad.

La prueba del rasguño se hizo de la siguiente manera:

Prevía asepsia de la superficie volar del antebrazo, con alcohol isopropílico, realizábamos un rasguño superficial en la piel, de tal forma que no sangrara, para lo cual hacíamos una presión ligera sobre la aguja 21 G de 1 pulgada de largo que utilizábamos para ello y dejábamos sólo una marca blanca en el trayecto que la aguja se había puesto en contacto con la piel. En la parte proximal de este rasguño instilábamos una gota de la solución salina con el MDM y la deslizábamos a lo largo del rasguño que tenía una longitud de 3 a 5 cm, con el protector de la aguja utilizada para hacer el rasguño.

Esta prueba se consideraba positiva si en un período de 20 minutos aparecía una pápula eritematosa a lo largo del rasguño, de 5mm de diámetro; si esto se producía se



FIGURA No. 1. Momento en que se realizaba la prueba del rasguño con MDM en un paciente masculino de 29 años de edad, con historia de erupción morbiliforme como manifestación alérgica a la administración de Penicilina hacía un año.

retiraba inmediatamente el MDM del rasguño y no se hacían pruebas adicionales.

Si la prueba del rasguño con la solución de MDM descrita resultaba negativa, entonces procedíamos a inyectar intradérmicamente 0.02 ml de la misma solución utilizando una jeringuilla para pruebas de tuberculina, con aguja de media pulgada de longitud y un calibre 27G, esto producía en la piel de la superficie volar del antebrazo de los



FIGURA No. 2. Prueba del rasguño con MDM positiva en el paciente de la figura No. 1. Nótese la prueba control negativa hacia la derecha de la prueba con MDM.

pacientes una vesiculita de unos 5mm de diámetro. Si en un período de 20 min no se producía una papula eritematosa alrededor de la vesiculita, la prueba se consideraba negativa; si se producía la pápula eritematosa de 5mm de diámetro alrededor de la vesiculita, se consideraba positiva.

Si ambas pruebas cutáneas con MDM resultaban negativas y el paciente tenía indicación para ello, se le administraba la Penicilina aunque tuviera historia previa de alergia a ella.

En la prueba del rasguño, paralelamente al rasguño donde se instilaba la solución conteniendo MDM, realizábamos otro igual donde se instilaba una solución que con-

tenía solamente salino al 0.9%, como prueba control contra falsos positivos.

Con este método, para la prueba del rasguño utilizábamos el MDM proveniente de 5 unidades de Penicilina y para la prueba intradérmica, el proveniente de 2 unidades de Penicilina.

Una vez administrada la Penicilina, reteníamos el paciente en la emergencia del hospital por un período no menor de 30 min y estábamos listos para manejar cualquier reacción alérgica; una vez despachados los pacientes se les entregaba nuestros teléfonos para que nos llamaran en caso de sufrir alguna reacción alérgica dentro de las próximas 72 horas después de haberse realizado las pruebas o haberse administrado la Penicilina.

Antes de realizar las pruebas y de administrar la Penicilina informábamos a los pacientes de lo que hacíamos y de los posibles riesgos y las medidas que estábamos listos para tomar en caso de que se presentaran.

Los antecedentes alérgicos de los pacientes que decían que eran alérgicos a la Penicilina están descritos en el cuadro No. 1.

Un total de 94 pacientes del grupo con historia de alergia hacía menos de 15 años que habían utilizado el medicamento, y 6 pacientes hacía más de 15 años que lo habían utilizado.

La ruta por la cual se les había administrado la penicilina a los pacientes con historia de alergia fue a 91 la vía intramuscular, a 2 la vía endovenosa y a 7 la vía oral.

En este trabajo la mayoría de los pacientes, aun los del grupo sin historia de alergia, habían utilizado el medicamento por vía IM (más del 90%).

RESULTADOS

De los 300 pacientes sin historia de alergia a la Penicili-

Cuadro No. 2
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CUTANEAS CON LA MDM EN PACIENTES CON Y SIN HISTORIA DE ALERGIA A LA PENICILINA

	No. de Pacientes	Prueba del Rasguño Positiva	Prueba del Rasguño Negativa y Positiva la Intradérmica	Porcentaje de Positividad
Pacientes con historia de alergia	100	10	2	12%
Pacientes sin historia de alergia	300	0	0	0%
TOTALES	400	10	2	3%

NOTA: Una de las pruebas intradérmicas resultó positivo 48 horas después de realizada la prueba.

na ninguno resultó positivo ya fuera a la prueba del rasguño o a la inyección intradérmica con la MDM.

De los 100 pacientes con historia de alergia, 12 presentaron reacción positiva a las pruebas cutáneas,¹¹ de manera inmediata, y uno de manera tardía, para un 12% de positividad (cuadro No. 2).

De 11 pacientes que presentaron prueba positiva inmediata 10 la presentaron a la prueba del rasguño. Un paciente tuvo una prueba del rasguño negativa y resultó positiva a la prueba intradérmica.

Un paciente desarrolló una papula de más de 5mm de diámetro 48 horas después de efectuada la prueba intradérmica en el sitio en que se le realizó la prueba.

Ninguno de los pacientes presentó shock anafiláctico con las pruebas, ni tuvo ningún tipo de reacción fuera del área donde éstas fueron aplicadas.

Doce pacientes que tenían historia de alergia a la Penicilina y que presentaron ambas pruebas con la MDM negativas, recibieron Penicilina Procaínica IM sin reacción alérgica alguna en las 72 horas después de administrada.

COMENTARIOS

Una positividad de 12% en pacientes con historia de alergia a la Penicilina para pruebas cutáneas con MDM solamente, es una cifra similar a la obtenida en un estudio previo realizado en nuestro país utilizando tanto MDM como PPL,² donde 15 pacientes de 110 con historia de alergia a la Penicilina resultaron con pruebas positivas a ambas pruebas cutáneas para un 13.6%.

Esto nos confirma nuestra impresión inicial de que es posible detectar al paciente que tiene riesgo de una reacción alérgica a la Penicilina utilizando solamente la MDM, en aquellos países donde el PPL no esté disponible.

Nos parece interesante destacar que un paciente resultó positiva a la MDM 48 horas después de realizada la prueba. Este paciente no recibió Penicilina para tratarle su enfermedad.

No es frecuente que la reacción positiva se produzca tan tardíamente y nos parece implica un nivel bajo de sensibilidad. De habersele administrado Penicilina a este paciente, probablemente hubiera tenido una reacción alérgica 48 horas después del tipo de erupción cutánea.

Nos parece que es impostergable que en nuestros establecimientos de salud la preparación del MDM se convierta en algo rutinario y que los pacientes que de alguna manera estén a riesgo de una reacción alérgica a la Penicilina deben ser sometidos a las pruebas cutáneas con la MDM previamente a la administración del antibiótico.

El pequeño porcentaje en el cuerpo que se degrada de

la Penicilina administrada es el responsable de las reacciones alérgicas que produce este medicamento.

El producto de la degradación que se forma en mayor cantidad es la Peniciloyl Polilisina (PPL), por lo que es llamado el determinante mayor.

Este compuesto provoca en el paciente la producción de anticuerpos bloqueadores IgG sintetizados en conjunción a la IgE (en las personas alérgicas), con especificidad al Peniciloyl. Estos anticuerpos bloqueadores IgG son capaces de competir con la IgE por el antígeno (el determinante de Peniciloyl) y prevenir la anafilaxis. Por tanto se piensa que el PPL es el que induce las reacciones aceleradas pero no la anafilaxis.³

Concomitantemente a los anticuerpos que se forman contra el antígeno mayor se forma IgE (en las personas alérgicas) contra los determinantes menores, los cuales al ser más débiles antigénicamente no inducen la formación de anticuerpos IgG bloqueadores, por lo que la IgE con especificidad para la MDM reacciona con ellos sin tener que competir con cantidades clínicamente significativas de anticuerpos bloqueadores y por tanto es la MDM la responsable de la mayoría de los episodios de anafilaxis a la Penicilina y otras reacciones inmediatas como urticaria, rinitis y edema laríngeo.³

Por eso al paciente sospechoso de ser alérgico a la Penicilina si la prueba del rasguño con la MDM resulta positiva no se le debe realizar ningún otro estímulo con Penicilina o sus derivados de hidrólisis, pues existe la posibilidad de desencadenar una reacción anafiláctica.

La Mezcla Determinante Menor está integrada por los siguientes productos de degradación por hidrólisis de la Penicilina:

- Bencil-penicilina cristalina
- Bencil-peniciloato sódico
- Alfa-bencil-peniciloil-amino-sódico
- Acido Penicilínico
- Acido Peniciloínico
- Penaldato
- Penicilamina.

Finalmente queremos significar que las pruebas cutáneas en vivo han demostrado ser la técnica más útil en la detección de las reacciones de hipersensibilidad a la Penicilina mediadas por IgE. Ni aun las pruebas serológicas de laboratorio más sofisticadas proporcionan una información más valiosa y rápida sobre el estado de hipersensibilidad como las pruebas cutáneas.

BIBLIOGRAFIA

1. Alemparte JA, Martínez E, Urraca HE, y Rodríguez Grullón

- J. : Pruebas cutáneas de alergia a la Penicilina con 100 y 200,000 U de Penicilina Cristalina. *Acta Médica Dominicana* 1987; 9:211-13.
2. Ruiz Tellez A, Modesto R, Vélez R y Rodríguez Grullón J. Alergia a la Penicilina en tres grupos de edades. *Acta Médica Dominicana* 1985; 7:148-54.
 3. Erffmeyer JE. Adverse reactions to Penicillin part I. *Annals of Allergy* 1981; 17(1): 194-300.
 4. Sullivan TJ, Wednerh J, Schatz GS, Yacies LD: Skin Testing to detect penicillin allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1981; 68:171.
 5. Erffmeyer JE: Adverse reactions to penicillin Part II. *Annals of Allergy* 1981; 47 (4): 288-93.