



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN ALERGÍA E
INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

TITULO DE TESIS:

**“FRECUENCIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II EN EL PROTOCOLO
DE DESENSIBILIZACIÓN DE 13 PASOS A IDURSULFASA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

PRESENTA

DRA. PAOLA RODRÍGUEZ SANTAOLAYA

TUTOR DE TESIS

DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNANDEZ

TUTOR METOLÓGICOS

DRA MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA

Ciudad de México, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS:

"FRECUENCIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II EN EL PROTOCOLO DE
DESENSIBILIZACIÓN DE 13 PASOS A IDURSULFASA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA"



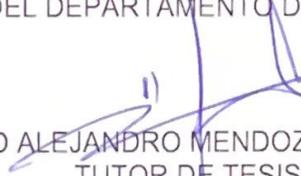
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. DAVID ALEJANDRO MENDOZA HERNANDEZ
TUTOR DE TESIS



ASESORES METODOLÓGICOS
DRA. MARÍA LUISA DÍAZ GARCÍA

ÍNDICE

Resumen.....	2-3
Marco Teórico.....	4-10
Planteamiento del problema	11
Pregunta de investigación	11
Justificación	11
Objetivos	11-12
Material y métodos	12
Variables.....	13-17
Tamaño de la muestra.....	17
Análisis estadístico.....	18
Resultados	20-22
Discusión	22-27
Conclusión	27
Referencias	28-31

Resumen estructurado

Título de protocolo

Frecuencia y manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo II en el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa del Instituto Nacional de Pediatría.

Autores

Dra. Paola Rodríguez Santaolaya

Dr. David Alejandro Mendoza Hernández

Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos han incrementado con el uso de terapias cada vez más específicas. Siendo actualmente la idursulfasa la única terapia enzimática para los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II, por lo que la desensibilización en los pacientes con hipersensibilidad a la enzima se ven beneficiados al recibir el tratamiento de primera línea.

Justificación

Debido a que los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad a idursulfasa carecen de otra alternativa para el tratamiento de su enfermedad, es importante realizar protocolos de desensibilización, así como disminuir el riesgo de manifestaciones sistémicas asociadas a la degranulación de mastocitos y basófilos, responsables de reacciones anafilácticas.

Planteamiento del problema

Debido a que en la literatura existen escasos reportes de desensibilización a la enzima idursulfasa que utilizan de forma heterogénea los protocolos descritos con diferente número de pasos, presentando o no reacciones sistémicas durante el procedimiento, el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría utiliza el protocolo de desensibilizaciones rápida a idursulfasa con 13 pasos, en el cual se ha demostrado tener menos eventos adversos.

Objetivo

Describir la frecuencia y manifestación clínica donde se presentan las reacciones adversas en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo II en protocolo de desensibilización de 13 pasos en un hospital pediátrico de tercer nivel.

Criterios de selección

Todos los expedientes de los pacientes menores de 18 años con mucopolisacaridosis tipo II en protocolo de desensibilización con de 13 pasos a idursulfasa

Análisis estadístico

Se realizará en análisis de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada. Las variables cualitativas se representarán en proporciones.

1. Título

Frecuencia y manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo II en el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa.

2. Autores

Dra. Paola Rodríguez Santaolaya ^a

Dr. David Mendoza Hernández ^b

^a Residente de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría

^b Médico adscrito al servicio de Alergia, Instituto Nacional de Pediatría

3. Antecedentes

Panorama general de reacciones de hipersensibilidad a fármacos

El uso de fármacos cada vez más especializados y dirigidos han provocado el aumento de las reacciones de hipersensibilidad a estos, evitando que la terapia de primera línea o la terapia dirigida sea suspendida en los pacientes con reacciones adversas. Las reacciones adversas se presentan en cualquier paciente sin poder ser predichas, siendo un reto diagnóstico para el personal médico y de enfermería. El manejo de las reacciones de hipersensibilidad con desensibilización es el tratamiento del servicio de alergia personalizado para proporcionar el medicamento óptimo a los pacientes. (1)

Terapia enzimática con idursulfasa en Mucopolisacaridosis tipo II

La mucopolisacaridosis tipo II es una enfermedad genética, ligada al X, que se caracteriza por una alteración en el almacenamiento lisosomal causada por la deficiencia de la enzima encargada del metabolismo de glucosaminoglucanos (GAG), teniendo una deficiencia de iduronato 2 sulfatasa, ocasionando la acumulación de glicosaminoglucanos en tejidos como el sistema nervioso central, sistema respiratorio, sistema óseo, sistema cardiovascular, entre otros. Tiene una incidencia de 1 en 20,000 recién nacidos vivos, lo que hace que sea una enfermedad poco frecuente. El fenotipo de esta enfermedad puede ir desde un cuadro leve hasta un cuadro grave, dependiendo de la cantidad de enzima residual, ocasionando facies tosca, retraso cognitivo, micrognatia, macroglosia, miocardiopatía, hepatoesplenomegalia y degeneración en la retina. El diagnóstico de esta enfermedad necesita un cuadro clínico compatible, medición de GAG en orina, fraccionamiento de GAG por electroforesis o cromatografía y el análisis de

oligosacáridos, con un diagnóstico definitivo de la actividad enzimática (por lo general se mide en leucocitos de sangre periférica). La supervivencia de estos pacientes es de 11.7 años a 14.1 años, siendo menor en los pacientes con involucro neurológico. (2)

El único tratamiento modificador de la evolución de la enfermedad es la terapia de reemplazo con iduronato sulfatasa humana recombinante (idursulfasa), mostrando mejoría en la capacidad funcional (distancia caminada), volúmenes hepáticos y esplénicos y la excreción urinaria de glicosaminoglicanos en personas con mucopolisacaridosis tipo II en comparación con placebo (3). Esta se administra a una dosis de 0.5 mg/kg en infusión de manera semanal. (4–7)

Hipersensibilidad a fármacos

Las reacciones adversas a medicamentos incluyen reacciones alérgicas y pseudoalérgicas. (8) Las reacciones adversas a medicamentos pueden dividirse en dos tipos, tipo A y tipo B, las tipo A se presentan en el 85-90% de todas las reacciones, son efectos adversos predecibles por las propiedades farmacológicas del medicamento y las tipo B que representan el 10 al 15% de las reacciones adversas, estas son reacciones de hipersensibilidad mediadas o no por mecanismos inmunológicos que no se relacionan con las propiedades farmacológicas del medicamento, involucrando reacciones idiosincrásicas y de sensibilidad exagerada. (9) Las reacciones de hipersensibilidad se presentan en 1 de cada 6 personas susceptibles al medicamento con involucro del sistema inmunológico.

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos se pueden clasificar según los mecanismos inmunológicos con la escala de Gell y Coombs, la cual presenta 4 tipos de hipersensibilidad: (10)

Tipo I: Reacciones mediadas por IgE, de inicio inmediato. Las células principales son los mastocitos y basófilos

Tipo II: Reacciones mediadas por anticuerpos IgG, es de inicio tardío y causa destrucción celular.

Tipo III: Depósitos de inmunocomplejos causados por IgG, inicio tardío. Por activación del complemento.

Tipo IV: Mediada por células T, es de inicio tardío. Estas se subdividen en 4 categorías, involucrando distintas células

Algunas de las reacciones no pueden ser clasificadas debido a una falta de conocimiento en el mecanismo de acción o por falta de clasificación en este esquema.

Actualmente se clasifican las reacciones a fármacos de acuerdo con fenotipos, endotipos y marcadores moleculares:

- Fenotipos: se pueden clasificar según la Organización Mundial de Alergia en reacciones de hipersensibilidad inmediatas y reacciones retardadas. Las reacciones inmediatas o agudas pueden comenzar durante la infusión y hasta 6 horas después de la exposición al fármaco, en cambio las reacciones retardadas comienzan después de las seis horas de la exposición al medicamento y estas se pueden presentar hasta semanas después de la administración del medicamento. (11)
- Endotipos: estos incluyen las reacciones mediadas por IgE, la activación de mastocitos, liberación de citocinas, mecanismos inmunitarios mediador por linfocitos T y predisposición genética asociada a HLA específicos. (12)
- Marcadores moleculares: IgE específica, triptasa, etc. (13)

Los síntomas más comunes relacionados con la activación de los mastocitos son síntomas como enrojecimiento, prurito, urticaria/angioedema, así como síntomas respiratorios y gastrointestinales. También pueden aparecer reacciones más graves con cambios en los signos vitales y edema de la vía aérea. (14)

Existen estudios de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II con hipersensibilidad a idursulfasa, donde las principales manifestaciones clínicas eran caracterizadas por datos cutáneos como eritema, rash, urticaria, prurito y en casos aislados involucraban dos o más sistemas. (5) Otro de los estudios mostró que los principales eventos adversos (con una incidencia del 9% en comparación con el placebo) tenían una gravedad de leve a moderada, fueron manifestaciones como: cefalea, nasofaringitis, dolor abdominal, artralgias y prurito, todos estos síntomas se consideraron dentro de las manifestaciones clínicas que pueden estar presentes en pacientes con mucopolisacaridosis tipo II no tratada. (15) Los efectos adversos se vieron relacionados con la infusión de idursulfasa, estos son considerados dentro de las 24 horas posteriores a la infusión, y fueron observados en los primeros 12 protocolos de infusiones con idursulfasa. (3) Los investigadores detectaron IgG anti-idursulfasa en casi la mitad de los pacientes tratados con la enzima, siendo en la semana 27 el mayor valor de anticuerpos, con una disminución en la semana 53. (3)

Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda o subaguda, potencialmente mortal, su diagnóstico se basa en los síntomas y signos clínicos. (16)

Tabla I Criterios diagnósticos de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple cualquiera de los siguientes tres criterios:	
1. Comienzo agudo con afectación de la piel, mucosas, o ambos y al menos uno de los siguientes:	
a) Compromiso respiratorio	Disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, hipoxemia
b) TA reducida o síntomas de disfunción de órganos	Hipotonía, síncope, incontinencia
Dos o más de los siguientes, que ocurren después (minutos a horas) de la exposición a un probable alérgeno	
a) Compromiso cutáneo o de mucosas	Urticaria, rubor, prurito, edema, calor
b) Compromiso respiratorio	Disnea, sibilancias, broncoespasmo, estridor, hipoxemia
c) TA reducida o síntomas asociados	Hipotonía, síncope, incontinencia
d) Síntomas gastrointestinales persistentes	Dolor abdominal tipo cólico, vómito, diarrea
TA reducida después de la exposición a un alérgeno conocido	
a) Lactantes y niños	TA sistólica baja para la edad o una disminución de >30% en la TA sistólica
b) Adultos:	PA sistólica de menos de 90 mmHg o más del 30 % de disminución con respecto a la línea de base de esa persona

La gravedad de la hipersensibilidad a fármacos se puede clasificar según la escala de Ring y Messmer. (16,17)

Tabla II. Escala de Ring Y Messmer

Grado	Manifestaciones clínicas
I	Lesiones en piel o fiebre de bajo grado Eritema, urticaria con o sin edema
II	Alteraciones cardiovasculares aisladas que no ponen en riesgo la vida Hipotensión y taquicardia moderada, hiperactividad bronquial (tos, disnea)
III	Choque o espasmo del músculo liso que pone en riesgo la vida Taquicardia o bradicardia, arritmias, broncoespasmo, colapso cardiovascular con shock distributivo
IV	Paro cardíaco Paro cardiorrespiratorio.

En un estudio de 34 pacientes con mucopolisacaridosis tipo II en tratamiento enzimático con idursulfasa, se encontró que el 8.8% presentó anafilaxia durante la infusión de esta. (18)

Desensibilización

La desensibilización a medicamentos es un método de administración del medicamento que ha sido desarrollado para permitir que el paciente reciba la terapia de primera línea o específica de manera segura. (19) El principal caso reportado fue en 1942 en un soldado inglés con la necesidad de usar penicilina, cuando no existían alternativas terapéuticas, fue hasta 1980 cuando se crearon los primeros protocolos de desensibilización a la penicilina oral e intravenosa, donde se demostró la eficacia y seguridad de los procedimientos. (20–22)

La desensibilización a medicamentos consiste en la inducción de un estado temporal de tolerancia inmunológica a una droga específica responsable de una reacción de hipersensibilidad, inhibiendo la liberación de mediadores inflamatorios. Esto se logra mediante la administración de dosis crecientes de forma no lineal, durante un período de tiempo más largo que el estándar, hasta que el acumulado total de la dosis terapéutica es administrada y tolerada. Los protocolos de desensibilización rápida a medicamentos están indicados cuando no hay alternativas terapéuticas, cuando este medicamento es más efectivo que otros y en ausencia de comorbilidades. Se ha observado que los pacientes tratados con desensibilización presentan pruebas cutáneas negativas al fármaco. (8,23)

Existen diferentes protocolos descritos para diversos fármacos biológicos en pacientes pediátricos como el protocolo de Castell *et.al* (24) que consiste en 12 a 20 pasos consecutivos usando 3 soluciones con diferentes concentraciones del fármaco, iniciando con la dosis más diluida y terminando con la más concentrada y otros procedimientos más novedosos como es el protocolo de 13 pasos utilizado para desensibilización a anticuerpos monoclonales y biológicos diseñado por el equipo de Montpellier (23) que consiste en la administración progresiva del fármaco iniciando con la millonésima parte y triplicando la dosis con incrementos en diluciones de 100,000, 10,000, 1000, 100, 10 y ½ para completar la dosis total del fármaco. Dicho procedimiento tiene menos reacciones adversas y si llegan a presentarse suelen ser leves, ya que este protocolo evita el incremento exponencial en los últimos pasos, como sucede en los otros protocolos. (1,8,24)

En el 2021 se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Pediatría, donde se analizaron los procedimientos de desensibilización rápida con 12 pasos a L-asparaginasa en 26 pacientes, en un periodo de 5 años, donde se observó que en el 42% del total de los procedimientos hubo una reacción de hipersensibilidad, siendo clasificadas el 50% de estas reacciones como anafilaxia, motivo por el cual se decidió cambiar al esquema de 13 pasos. En el 2022 se realizó un estudio con desensibilización rápida de 13 pasos en pacientes con hipersensibilidad a L-asparaginasa registrándose 15 reacciones de hipersensibilidad (23.4%), presentando el 66.6% síntomas cutáneos, el 20% (3 de los casos) presento grado

II con síntomas moderados y el 13.3% (2 de los casos) presentó un grado III, mientras que 49 procedimientos (76.6%) se concluyeron sin reacciones de hipersensibilidad. (25)

Siendo actualmente la idursulfasa el único tratamiento para la mucopolisacaridosis tipo II, en los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad es importante realizar métodos de desensibilización al fármaco para continuar la terapia de reemplazo enzimática y evitar la suspensión de esta. (5) Se encuentra en la literatura pocos estudios de desensibilización en pacientes con mucopolisacaridosis tipo II, sin embargo, en los estudios reportados la desensibilización rápida a Idursulfasa ha demostrado ser eficaz en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento, como método de reintroducción del fármaco en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II que han presentado datos alérgicos, creando tolerancia inmunológica temporal. (5,24,26)

Ante la necesidad del paciente con MPS II de realizar el tratamiento de por vida y en ausencia de otras terapias, este procedimiento es importante para el manejo de los pacientes con reacciones alérgicas mediadas por IgE o mixtas a idursulfasa.

Tabla III. Ejemplo: Peso del paciente 20 kg, dosis objetivo 12 mg. Dilución estándar (DS): 0.12 mg/ ml Dilución 1 (D1) 0.012mg/ml. Dilución 2 (D2) 0.0012 mg/ml. Dilución 3 (D3) 0.00012 mg/ml.

Protocolo de Desensibilización en 13 pasos								
Paso	Equivalencia de la dosis total	DS dosis (ml)	D1 dosis (ml)	D2 dosis (ml)	D3 dosis (ml)	Dosis real (mg)	Dosis acumulada (mg)	Tiempo acumulado (min)
1	1/1'000,000	0	0	0	0,1	0,000012	0,000012	15
2	3/1'000,000	0	0	0	0,3	0,000036	0,000048	30
3	1/100,000	0	0	0	1	0,00012	0,000168	45
4	3/100,000	0	0	0	3	0,00036	0,000528	60
5	1/10,000	0	0	1	0	0,0012	0,001728	75
6	3/10,000	0	0	3	0	0,0036	0,005328	90
7	1/1,000	0	1	0	0	0,012	0,017328	105
8	3/1,000	0	3	0	0	0,036	0,053328	120
9	1/100	1	0	0	0	0,12	0,173328	135
10	3/100	3	0	0	0	0,36	0,533328	150
11	1/10	10	0	0	0	1,2	1,733328	165
12	3/10	30	97	0	0	3,6	5,333328	180
13	1/2	55	0	0	0	6,7	12,033328	195

Planteamiento del problema

Debido a que en la literatura existen menos de 10 reportes de desensibilización a la enzima idursulfasa, los cuales utilizan de forma heterogénea los protocolos descritos con diferente número de pasos, presentando o no reacciones sistémicas durante el procedimiento, el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría utiliza el protocolo de desensibilizaciones rápida de 13 pasos, el cual ha demostrado tener menos eventos adversos en la administración de medicamentos.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia y manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo II en el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa?

Justificación

Debido a que los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad a idursulfasa carecen de otra alternativa para el tratamiento de su enfermedad, es importante realizar protocolos de desensibilización, así como disminuir el riesgo de manifestaciones sistémicas asociadas a la degranulación de mastocitos y basófilos, responsables de reacciones anafilácticas.

Conocer la frecuencia y el tipo de reacción de hipersensibilidad en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo II que reciban la terapia enzimática en protocolo de desensibilización de 13 pasos por el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría es de gran importancia para la planeación de protocolos de atención y para la evaluación prospectiva en futuros protocolos de investigación.

Objetivos

Objetivo general

Describir la frecuencia y manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo II en el protocolo de desensibilización de 13 pasos.

Objetivos particulares

Describir el grado de reacción de hipersensibilidad según la clasificación de Brown

Categorizar las reacciones de hipersensibilidad presentadas según la escala de Ring y Messmer.

Identificar las reacciones anafilácticas presentadas.

Establecer el fenotipo de las reacciones alérgicas.

Conocer el tratamiento administrado en los pacientes que presentaron reacciones adversas durante el procedimiento de desensibilización.

Conocer los esquemas de premedicación utilizado en los pacientes que recibieron idursulfasa en protocolo de 13 pasos.

Establecer el número de pacientes que recibieron la dosis completa de idursulfasa a pesar de presentar manifestaciones alérgicas.

Materiales y métodos

Clasificación de la investigación

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo

Población de estudio

Pacientes menores de 18 años con mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad a idursulfasa

Pacientes que hayan recibido la enzima con el protocolo de desensibilización de 13 pasos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de inclusión

Niños menores de 18 años.

Niños con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad a idursulfasa

Niños que sus padres hayan aceptado y firmado el consentimiento informado del protocolo de desensibilización de 13 pasos.

Niños que hayan recibido terapia enzimática con idursulfasa en protocolo de desensibilización de 13 pasos.

Criterios de exclusión

Niños que solo tengan un procedimiento de desensibilización con protocolo de 13 pasos.

Niños que se encuentren con procedimiento de desensibilización con protocolo de 5 pasos

Criterios de Eliminación

No aplica

Descripción general del estudio

Etapa 1: Identificación de los expedientes de los pacientes

- Se recabarán los expedientes clínicos físicos y electrónicos de los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II con hipersensibilidad a idursulfasa

Etapa 2: Recolección y análisis de los datos

- Se ingresarán los datos de los pacientes que cumplan las características clínicas necesarias en una base de datos de Excel.
- Se reunirán los datos necesarios para la lista de variables
- Se usará el paquete estadístico SPSS versión 25 para el análisis de datos.

Tabla de variables

Variable	Tipo de variable	Unidades	Definición
Sexo	Cualitativa, binaria	1. Masculino 2. Femenino	Característica biológica
Edad	Cuantitativa, continua	Años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente
Edad del diagnóstico	Cuantitativa, continua	Años	Años transcurridos desde el nacimiento del paciente hasta el diagnóstico de la enfermedad
Estudio citogenético	Cualitativa, binaria	1. Sí 2. No	Estudio citogenético mediante determinación enzimática de Iduronato sulfatasa
Tiempo de Inicio de la terapia de reemplazo enzimática después del diagnóstico	Cuantitativa, continua	Años	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MPS tipo II hasta el inicio del tratamiento con la enzima idursulfasa

<p>Tiempo de inicio de reacción de hipersensibilidad posterior al inicio del tratamiento con idursulfasa (terapia de reemplazo enzimático)</p>	<p>Cuantitativa, continua</p>	<p>Meses</p>	<p>Tiempo transcurrido desde el inicio de la aplicación de idursulfasa como tratamiento específico antes de presentar manifestaciones alérgicas (cutáneas, pulmonar, gastrointestinal, SNC, otras)</p>
<p>Síntomas cutáneos presentados durante la administración de idursulfasa</p>	<p>Cualitativa</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Rash 3. Eritema 4. Urticaria 5. Angioedema 	<p>Son las manifestaciones clínicas a nivel cutáneo que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante la infusión de idursulfasa</p>
<p>Síntomas respiratorios presentados durante la administración de idursulfasa</p>	<p>Cualitativa</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Sensación de cuerpo extraño 3. Estridor 4. Sibilancias 5. Dificultad para respirar 6. Edema de laringe 	<p>Son las manifestaciones clínicas a nivel respiratorio que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante la infusión de idursulfasa</p>
<p>Síntomas cardiovasculares presentados durante la administración de idursulfasa</p>	<p>Cualitativa</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Hipotensión 3. Bradicardia 4. Taquicardia 5. Paro 	<p>Son las manifestaciones clínicas a nivel cardiovascular que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante la infusión de idursulfasa</p>
<p>Síntomas gastrointestinales durante la administración de idursulfasa</p>	<p>Cualitativa</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Dolor abdominal 3. Náusea 4. Vómito 5. Diarrea 	<p>Son las manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante la infusión de idursulfasa</p>
<p>Síntomas del SNC presentados durante la administración de idursulfasa</p>	<p>Cualitativa</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Cefalea 	<p>Son las manifestaciones clínicas a nivel del SNC que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante la infusión de idursulfasa</p>
<p>Anafilaxia</p>	<p>Cualitativa, nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	<p>Paciente que cumplió los criterios clínicos de anafilaxia previo, durante o posterior a la desensibilización</p>
<p>Premedicación con antiH1 antes de la administración de la enzima</p>	<p>Cualitativa, nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	<p>Administración de antihistamínico anti-H1 antes del paso de la enzima</p>

Premedicación con esteroide antes de la administración de la enzima	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Administración de esteroide antes del paso de la enzima
Premedicación con analgésico antes de la administración de la enzima	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Administración de analgésico antes del paso de la enzima
Premedicación con antileucotrienos antes de la administración de la enzima	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Administración de analgésico antes del paso de la enzima
Síntomas de hipersensibilidad durante el paso de la enzima a pesar de la premedicación	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Pacientes que a pesar de la administración con medicamentos utilizados en reacciones de hipersensibilidad presentaron síntomas de está.
Fecha de inicio del protocolo desensibilización de 13 pasos	Cuantitativa, continua	0-6 meses	Tiempo transcurrido desde el inicio del protocolo de 13 pasos para idursulfasa como tratamiento específico después de presentar manifestaciones alérgicas (cutáneas, pulmonar, gastrointestinal, SNC, otras)
Premedicación con antiH1 antes del protocolo de desensibilización de 13 pasos	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Administración de antihistamínico anti-H1 antes del paso de la enzima
Premedicación con esteroide antes del protocolo de desensibilización de 13 pasos	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Administración de esteroide antes del paso de la enzima
Premedicación con analgésico antes del protocolo de desensibilización de 13 pasos	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Administración de analgésico antes del paso de la enzima
Premedicación con antileucotrienos antes del protocolo de desensibilización de 13 pasos	Cualitativa, nominal	1. Si 2. No	Administración de analgésico antes del paso de la enzima
Síntomas cutáneos presentados durante el protocolo de desensibilización	Cualitativa	1. Ninguno 2. Rash 3. Eritema 4. Urticaria 5. Angioedema	Son las manifestaciones clínicas a nivel cutáneo que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa

de 13 pasos a idursulfasa			
Síntomas respiratorios presentados durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Sensación de cuerpo extraño 3. Estridor 4. Sibilancias 5. Dificultad para respirar 6. Edema de laringe 	Son las manifestaciones clínicas a nivel respiratorio que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa
Síntomas cardiovasculares presentados durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Hipotensión 3. Bradicardia 4. Taquicardia 5. Paro 	Son las manifestaciones clínicas a nivel cardiovascular que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa
Síntomas gastrointestinales durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Dolor abdominal 3. Náusea 4. Vómito 5. Diarrea 	Son las manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa
Síntomas del SNC presentados durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Cefalea 	Son las manifestaciones clínicas a nivel del SNC que se pueden presentar en reacciones alérgicas durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa
Grado de reacción de hipersensibilidad según la clasificación de Brown	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve 2. Moderado 3. Grave 	Grado de severidad con la que cursa el estado de hipersensibilidad, clasificándose de la siguiente manera <ol style="list-style-type: none"> 1. Leve: Piel y tejido subcutáneo: eritema, urticaria, edema periorbitario, angioedema 2. Moderado con afección respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal: Disnea, estridor, sibilancias, náusea, vómito, mareo, presíncope, diaforesis, sensación de obstrucción faríngea y opresión torácica o dolor abdominal. 3. Grave con hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico: Cianosis o SpO2 < o igual a 88%, en cualquier etapa, hipotensión (PAS < a 90 mmHg en adultos), con- fusión, colapso, pérdida de conciencia.
Grado de reacción de hipersensibilidad según la clasificación según la escala de Ring Messmer	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4 	Grado de severidad con la que cursa el estado de hipersensibilidad, según la clasificación de Ring y Messmer Grado 1: prurito, eritema, urticaria, angioedema Grado 2: Grado 1+ manifestaciones gastrointestinales (náusea, cólicos), respiratorio (rinorrea, congestión nasal/ voz ronca, disnea), cardiovascular (taquicardia, hipotensión).

			Grado 3: Grado 2 + manifestaciones gastrointestinales (vómito, relajación de esfínteres), respiratorio (espasmo, edema laríngeo, broncoespasmo, cianosis), cardiovascular (choque) Grado 4: Grado 3 + respiratorio (paro respiratorio), cardiovascular (paro cardiaco)
Uso de adrenalina como tratamiento de anafilaxia	Cualitativa, nominal	1. Sí 2. No	Administración de medicamento intramuscular como parte del tratamiento de anafilaxia durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos
Número de dosis de adrenalina	Cuantitativa	0-3 dosis	Número de aplicaciones de adrenalina para revertir la anafilaxia
Número de anafilaxias durante el protocolo	Cuantitativa, continua	Número de veces	Se trata de las anafilaxias presentadas por los pacientes durante el procedimiento de desensibilización de 13 pasos
Uso de infusión de adrenalina	Cualitativa, binaria	1. Sí 2. No	Pacientes en quien se le inició la administración de adrenalina en infusión para evitar datos de hipersensibilidad
Paso de la desensibilización donde se presentaron los síntomas	Cuantitativa continua	Número de paso	Paso del protocolo de desensibilización de 13 pasos donde presentan los pacientes datos de hipersensibilidad
Número de desensibilizaciones por paciente	Cuantitativa continua	Número de paso	Es la cantidad exacta de procedimientos en los pacientes
Número de desensibilización con reacción	Cuantitativa continua	Número de paso	Es el número de desensibilizaciones donde se presentaron manifestaciones de hipersensibilidad
Número de desensibilización sin reacción	Cuantitativa continua	Número de paso	Es el número de desensibilizaciones donde no se presentaron manifestaciones de hipersensibilidad

Tamaño de la muestra y muestreo.

En los archivos del Instituto, se reportan 19 casos correspondientes a la población de interés. Se pretende incluir a todos los casos de la población elegible que cumplan con los criterios de selección, por lo que no utilizaremos muestreo.

Análisis estadístico

Se revisarán los expedientes de los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad a idursulfasa tratados por el servicio de Alergia con protocolo de desensibilización de 13 pasos, en el Instituto Nacional de Pediatría para extraer los datos de las variables de interés, los cuales serán registrados en una hoja de Excel. Posteriormente, utilizaremos el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 25 para el análisis de datos.

Estadística descriptiva, se realizará en análisis de las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión según la distribución que se encuentre en la población analizada. Las variables cualitativas se representarán en proporciones.

Consideraciones éticas

Legislación: De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y por tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y transversal se clasifica como investigación sin riesgo para los pacientes, por lo que no será necesario tener consentimiento informado.

Confidencialidad: No se expondrán las identidades de los pacientes, ni se tocarán temas sensibles. Además, los datos serán manejados exclusivamente por el tesista y el tutor.

Factibilidad

Se trata de un estudio factible de bajo riesgo

Limitaciones

Una de las limitaciones posibles es la falta de información en los expedientes, así como pacientes que cuenten con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II sin hipersensibilidad a idursulfasa.

Cronograma

Cronograma de Actividades

Actividades	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Marco Teórico Planteamiento del Problema	X	X		
Planteamiento del Problema	X	X		
Justificación, Objetivos	X	X		
Materiales y métodos	X	X		
Recolección y procesamiento de la información			X	X
Análisis de la información			X	X
Redacción de la Tesis				X
Presentación de tesis				X

Resultados

Características de la población

En el Instituto Nacional de Pediatría se tiene registro de 19 pacientes con mucopolisacaridosis tipo II (MPS tipo II) tratados con idursulfasa, de los cuales el 15.7% de los pacientes presentan hipersensibilidad a la misma. Estos pacientes llevaron su recambio enzimático con idursulfasa en el servicio de lisosomales del Instituto Nacional de Pediatría la cual se administra de forma semanal.

No se identificaron antecedentes familiares, personales de atopia o factores de riesgo para alergia a fármacos. El 100% de los pacientes con hipersensibilidad a la enzima aceptaron recibirla por medio del protocolo de desensibilización de 13 pasos. De los 3 pacientes que fueron sometidos al procedimiento, dos continúan con el esquema semanal y uno continúa con la administración enzimática de forma habitual ya que se logró la tolerancia inmunológica.

Se realizaron 62 procedimientos de desensibilización de 13 pasos desde agosto del 2022 hasta el 30 de junio del 2023, en 3 pacientes del sexo masculino, con una mediana de edad de 6 años (RIC 5-8 años). Con una mediana de edad al diagnóstico clínico de MPS tipo II de 3 años (RIC 3-6 años), en quienes se realizó estudio confirmatorio con estudio citogenético con iduronato sulfatasa de <2.8 mcmol/L.

Administraciones previas de enzima idursulfasa

El tiempo de inicio de la terapia de reemplazo enzimático después del diagnóstico tuvo una media de 7 días (DE 6.65 días), los niños con hipersensibilidad a idursulfasa tuvieron una media de administración de 9 meses previo a la reacción alérgica (DE 20.79).

El 66.6% de los pacientes tuvieron reacciones graves a la enzima, cursando con anafilaxia, al presentar manifestaciones cutáneas, cardiovasculares, respiratorias y gastrointestinales. El 100% de los pacientes presentaron manifestaciones cutáneas, de estos el 66.6% tuvieron reacción alérgica a nivel cutáneo a pesar de la premedicación. Dentro de las primeras manifestaciones presentes en los pacientes fueron los síntomas cutáneos, rash, eritema y urticaria los cuales tuvieron un 66.6% de aparición respectivamente en los pacientes, de los síntomas cardiovasculares el más frecuente fue hipotensión con un 33.3%, la presencia de sibilancias en los síntomas respiratorios tuvo una presentación en el 33.3% de los pacientes, en cuanto a síntomas gastrointestinales los más frecuentes fueron el dolor abdominal y náusea en un 66%, mientras vómito solo se presentó en el 33% de los pacientes, no se observaron síntomas a nivel del sistema nervioso central.

De los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad a idursulfasa, el 100% recibió premedicación en la siguiente aplicación. Se usó en el 100% de los pacientes antihistamínico, esteroide y analgésico, solamente en el 33.3% se usó la

premedicación con antileucotrieno. En estos pacientes que recibieron medicación previa a la infusión de idursulfasa el 100% continuó con manifestaciones sistémicas, motivo por el cual se decidió ingresar al protocolo de desensibilización de 13 pasos.

Premedicación para los procedimientos de desensibilización

Se identificó la frecuencia de los fármacos que se utilizaron en la premedicación, así como la importancia de la administración de estos en reacciones de hipersensibilidad.

El 100% de los procedimientos recibieron premedicación con antihistamínico, esteroide, analgésico y antileucotrieno.

Reacciones ocurridas durante el proceso de desensibilización

De los 62 procedimientos de desensibilización de 13 pasos realizados por el servicio de alergia, se registraron 4 anafilaxias (6.4%), 41 (66.1%) de los procedimientos presentaron reacciones cutáneas, siendo la urticaria la manifestación más frecuente, mientras que 21 (33.8%) procedimientos concluyeron sin reacciones adversas.

De acuerdo con la escala de Ring y Messmer para reacciones de hipersensibilidad, de los 41 procedimientos con reacciones adversas el 90.2% presentaron grado I de hipersensibilidad, los cuales fueron síntomas cutáneos leves, el 2.4 % presentó grado II y 7.3% presentaron grado III con síntomas a nivel cutáneo, cardiovascular y respiratorio. De las presentaciones clínicas de acuerdo con la escala de Ring y Mesmer el grado II y III son consideradas como anafilaxia.

En cuanto al grado de reacción de hipersensibilidad según la clasificación de Brown, el 90.2% se presentó con una reacción leve, solo con manifestaciones cutáneas, y 9.8% se presentó reacciones moderadas. No existieron manifestaciones graves que comprometieran la vida de los pacientes.

Al catalogar los episodios de anafilaxia de acuerdo con las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes durante el protocolo de desensibilización de 13 pasos el 100% presentó un fenotipo mediado por IgE, en ausencia de manifestaciones clínicas por citocinas como dolor, fiebre, escalofríos, rigidez muscular, etc.

Durante el protocolo de desensibilización se observó que los últimos pasos fueron donde más se presentaron manifestaciones de hipersensibilidad, se presentaron manifestaciones a partir del paso 7 en el 2.4% de los procedimientos, 21.9% de las manifestaciones se presentaron en el paso 11, el 26.8% se presentó en el paso número 12 y 48.9% en el paso 13 siendo este el paso de mayor relevancia clínica respecto a las reacciones de hipersensibilidad durante el protocolo de desensibilización con 13 pasos.

Debido a la presencia de manifestaciones cutáneas durante el protocolo se decidió administrar una segunda dosis de antihistamínico previo al paso de reacción y se observó que, a pesar de la administración las manifestaciones de hipersensibilidad se presentaron en el 90% de las veces, solo se presentó un 10% de la administración profiláctica con antihistamínicos ocurrió sin manifestaciones clínicas.

Por la persistencia de las reacciones durante los procedimientos se decidió colocar infusión de adrenalina con una dosis inicial de 0.05 a 0.1 mcg/kg/min con la finalidad de evitar reacciones sistémicas graves. Se utilizó dicha infusión en 45 (72.5%) procedimientos de los 62 realizados; donde se observaron manifestaciones cutáneas en un 68.8%, anafilaxia en un 2.2% y sin reacción en el 29% de los procedimientos con infusión de adrenalina. De los procedimientos realizados con infusión en el 71% se incrementó la dosis de la infusión a 0.2 mcg/kg/min por la presencia de síntomas, independientemente de su gravedad, disminuyendo progresivamente con la resolución y hasta 30 minutos después de terminado el procedimiento.

Se observó la ausencia de manifestaciones clínicas en uno de los pacientes a partir de la séptima desensibilización, mientras en otro fue a partir del procedimiento décimo tercero, siendo sólo uno de los pacientes que cuenta con 30 procedimientos de desensibilización quien continúa presentando manifestaciones clínicas leves (cutáneas) durante los procedimientos de desensibilización.

Finalización del procedimiento de desensibilización

Los 62 procedimientos de desensibilización lograron el objetivo de dosis de la terapia enzimática, 4 de los procedimientos se suspendieron temporalmente por las manifestaciones presentes, reiniciándose al tratar las manifestaciones y con remisión de los síntomas, no se registraron reacciones adversas graves grado 3 de Brown o Grado IV de Ring Messmer.

Discusión

La mucopolisacaridosis tipo II es una enfermedad poco frecuente, ligada al X, gen Xq28, los pacientes afectados son masculinos en todos los casos, siendo las mujeres portadoras de la enfermedad. Los pacientes que presentan manifestaciones tempranas cursan con mayor afección sistémica.

El tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo II es paliativo y multidisciplinario, sin embargo, se utiliza la terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa para evitar la progresión de la enfermedad y la presencia de las comorbilidades asociadas, por lo que se recomienda iniciar el reemplazo enzimático terapéutico lo antes posible.

La idursulfasa es una forma purificada de la enzima lisosomal iduronato 2 sulfatasa que funciona para catabolizar los glicosaminoglicanos (dermatán sulfato y heparán sulfato) por escisión de los grupos sulfatos ligados a los oligosacáridos, que se ha asociado con eventos adversos relacionados con la velocidad de infusión y síntomas mediados por anticuerpos. En nuestro estudio la manifestación clínica más frecuente fue a nivel cutáneo por lo que se sospecha que las reacciones observadas sean causadas por anticuerpos, la presencia de anafilaxia fue el síntoma más grave observándose en una sexta parte de nuestra población compartiendo con el estudio de Spataro et. al, siendo una manifestación infrecuente, no se observó fiebre, ni dolor de cabeza, síntomas descritos en la literatura. (5). Si bien los primeros reportes de reacciones de hipersensibilidad a idursulfasa no refirieron reacciones mediadas por IgE, atribuyendo solo los síntomas a la velocidad de infusión Kim et. al Describieron en una cohorte que en un 8.8% de los pacientes infundidos con idursulfasa presentaron anafilaxia, demostrando la presencia de anticuerpos de tipo IgE.

Uno de los métodos diagnósticos de hipersensibilidad mediada por IgE son las pruebas cutáneas, las cuales no se llevaron a cabo en nuestros pacientes, siendo una limitación diagnóstica. Spataro et. al realizaron prick test con una dilución de 2 mg/ml y prueba cutánea intradérmica con dilución de 0.002 mg/ml, en contraste con el estudio de Bustamante et al donde se realizó prueba intradérmica con diferentes diluciones: 1/1000 (0.002 mg/ml), 1/100 (0.02 mg/ml), 1/10 (0.2 mg/ml) y 1/1(2mg/ml), encontrándose positividad en la dilución de 1/10. En el estudio de Kim et al, que se desarrolló en tres pacientes que presentaron anafilaxia, todas mostraron positividad (41). Şengül et al. realizaron pruebas cutáneas sin especificar el tipo con resultados negativos, similar al estudio de Serrano y Gómez (42). Las pruebas cutáneas se deben de evitar en las primeras seis semanas de haber presentado anafilaxia debido al agotamiento del mediador de mastocitos que puede producir reacciones falsas negativas.

La determinación de IgE e IgG no se llevó a cabo por no contar con ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), siendo otra de las limitaciones diagnósticas. En el estudio de Zuber et. al se describe que un 45-55% de los pacientes tratados con reemplazo enzimático tenían anticuerpos IgG a idursulfasa, no encontrando asociación entre la presencia de anticuerpos y la aparición de reacciones adversas, del mismo modo no se identificaron anticuerpos IgE contra idursulfasa, por lo que concluyeron que las inmunoglobulinas no contribuían a la presencia de las reacciones alérgicas (39). Burton et al describen que las reacciones adversas a la infusión se deben a una respuesta humoral siendo poco claro el mecanismo fisiopatológico, ya que no todos los pacientes con reacciones adversas presentaban anticuerpos (40).

Nuestro estudio muestra que aproximadamente una sexta parte de la población tuvo datos de hipersensibilidad a la administración con idursulfasa, a diferencia de un estudio Japonés de 10 pacientes masculinos con mucopolisacaridosis tipo II que reportó que al menos el 50% de los pacientes presentaron reacciones relacionadas con la infusión (33). Un estudio de 96 pacientes describe que la terapia con

idursulfasa presentó buena tolerancia, y aunque se detectaron reacciones de hipersensibilidad a la enzima, no se especificó el número de pacientes que tuvieron este tipo de manifestaciones clínicas, por lo que no podemos tener una comparación con lo observado (3). La Agencia Europea de Medicamentos reporta que 1 de cada 10 personas puede presentar reacciones adversas a dicho fármaco (34). En un estudio doble ciego controlado con placebo, se encontró que los pacientes tratados con idursulfasa tuvieron un 9% más de reacciones adversas, aproximándose a lo encontrado en nuestro estudio (16).

Las manifestaciones cutáneas se presentaron en el 100% de los pacientes con hipersensibilidad a idursulfasa, siendo rash, eritema y urticaria los más frecuentes, seguido de los síntomas gastrointestinales, a diferencia de Muenzer *et.al*/ donde se describe que los pacientes presentan escalofríos, fiebre, cefalea o eritema, lo que podría inferirse como síntomas por citocinas asociados a un fenotipo específico de hipersensibilidad (15), síntomas no documentados en nuestro estudio. Otros autores han documentado la presencia de manifestaciones clínicas, cutáneas, respiratorias, gastrointestinales, cardiovascular, neurológicas del sistema nervioso central de forma global sin especificar la interrelación en la afección de estos órganos y sistemas.

En los pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad leve con manifestación cutánea se decidió premedicar para limitar las manifestaciones clínicas en las administraciones subsecuentes, con la finalidad de limitar y evitar el involucro sistémico de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos; antihistamínicos para afección cutánea, antileucotrienos para evitar la presencia de broncoespasmo y síntomas respiratorios, el uso de analgésicos no esteroideos para limitar las manifestaciones por citocinas y los corticosteroides para evitar la presencia de reacciones bifásicas en caso de que se presentará una anafilaxia. A pesar de la premedicación el 100% de los pacientes presentaron anafilaxia, lo que concuerda con el estudio de Capanoglu donde se reportó un caso de un niño de 5 años con mucopolisacaridosis tipo VI en tratamiento con reemplazo enzimático quien presentaba síntomas cutáneos durante la infusión del tratamiento, utilizando premedicación con antihistamínicos y esteroide, continuando con manifestaciones cutáneas a pesar de la administración de ambos (27), así como en el estudio de Şengül donde se utilizó premedicación con antipirético y antihistamínico continuaban presentándose angioedema, taquicardia, náusea y dolor abdominal. Gagnaniello *et al.* usaron premedicación con antihistamínico y corticoesteroide, con éxito en la primera aplicación, sin embargo en premedicaciones subsecuentes continuaron apareciendo los síntomas. En contraste con lo observado con Burton *et al.* donde vieron mejoría de la sintomatología con disminución de la velocidad de infusión y con el uso de medicamentos como paracetamol, corticoesteroides y antihistamínicos, similar a lo observado en el estudio. En revisiones sistemáticas se ha recomendado la administración de glucocorticoides y/o antihistamínicos para prevenir las reacciones relacionadas a la infusión y síntomas sistémicos, sin embargo, la evidencia es limitada. En estudios de quimioterapia se habla del uso de premedicación con antihistamínico y corticoesteroide, presentando buena respuesta clínica en estos pacientes (35).

Debido a que la administración de la enzima idursulfasa es el único tratamiento disponible con buenos resultados, es indispensable continuar con el manejo a pesar de presentarse datos de hipersensibilidad, el 15.7% de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad al reemplazo enzimático terapéutico con idursulfasa del Instituto Nacional de Pediatría continúan su terapia por medio de métodos de desensibilización, este procedimiento surge ante la necesidad de los pacientes que a pesar de la premedicación continuaron con manifestaciones sistémicas, empleándose el protocolo de desensibilización de 13 pasos de Caimmi, tomando en cuenta el menor número de reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados con este protocolo.

Previo a la administración de idursulfasa en el protocolo de desensibilización de 13 pasos se empleó medicación con antihistamínico, esteroide, analgésico y antileucotrieno, de los 62 procedimientos realizados con dicha premedicación, el 6.4% presentó anafilaxia, 66.1% reacciones cutáneas y solo el 33.8% de los procedimientos concluyeron sin reacciones adversas, demostrando que a pesar de la premedicación continuaron presentándose las manifestaciones, reforzando lo que se reporta en la literatura, en contraste con el estudio de Bustamente donde se utilizó premedicación con corticoesteroide, paracetamol, antihistamínico, montelukast y fluticasona, con buenos resultados, sin embargo se desconoce el número de desensibilizaciones realizadas con este esquema y si presentó manifestaciones clínicas durante alguno de los procedimientos. El empleo de la premedicación en los protocolos de desensibilización es controversial, existen reportes de desensibilización sin empleo de medicación previa o durante la desensibilización con resultados similares a aquellos procedimientos donde se emplearon medicamentos previos o con la infusión del fármaco. En el estudio de Toledo-Salinas no se encontró asociación entre la premedicación y las reacciones adversas, a diferencia del estudio de Méndez et al donde se demostró beneficio en el uso de premedicación con antihistamínicos, analgésicos y antileucotrienos, no así con el uso de esteroides.

Se utilizó infusión de adrenalina en el 72.5% de los procedimientos con disminución de anafilaxia en un 66%, continuando las manifestaciones cutáneas en más de la mitad de los procedimientos, si bien no revirtió la administración de infusión de adrenalina los síntomas cutáneos si mejoró la presencia de anafilaxia, por lo que podemos concluir que el uso de esta previno la manifestación de síntomas graves en los pacientes. No se encontró en la literatura la administración de infusión de adrenalina en protocolos de desensibilización. El uso de infusión de adrenalina está descrito en anafilaxia que no responde después de 2 a 3 dosis de adrenalina de manera intramuscular, esta se debe de administrar cuando el paciente comience a estabilizarse, no contraindica su uso los síntomas cardiopulmonares (35). Kawano et al han reportado el aumento de complicaciones cardiovasculares, sin embargo, la evidencia es baja (37). Podemos concluir que su administración fue segura en nuestros pacientes y disminuyó el riesgo de anafilaxia significativamente, por lo que podemos sugerir su uso en pacientes con alto riesgo de anafilaxia.

En la literatura existen varios protocolos de desensibilización empleados que van de los 5 a 20 pasos, con diferente número de reacciones. Se recomienda el uso de protocolos usados en más 10 pacientes con buenos resultados, sin embargo, esto es difícil en enfermedades raras. El programa de desensibilización rápida a fármacos del Brigham and Women's Hospital diseñó un protocolo estándar de 12 a 20 pasos, con disminución de la respuesta de hipersensibilidad mediante la aplicación de dosis crecientes en tiempos fijos. Uno de los protocolos más empleados es el de 12 pasos de Castells, Bustamante et al presentaron un estudio de caso en un niño con mucopolisacaridosis tipo II donde se utilizó el esquema de desensibilización de Castells de manera modificada, mediante 12 pasos, sin reportar eventos adversos, sin embargo, se desconoce el número de procedimientos realizados en este paciente (7). En otro reporte de caso en un niño Italiano de 2 años de, se usó desensibilización a idursulfasa, con premedicación con clorfenamina, metilprednisolona, salbutamol inhalado y paracetamol, esta se llevó a una dilución inicial de 1:100 administrado en 2 horas 10 minutos, seguidos de una dilución de 1:10 administrado en 2 horas 10 minutos y se finalizó con una dilución normal de 0.12 mg/ml en 3 horas 20 minutos, con un tiempo total de 7 horas 40 minutos, a pesar de este protocolo el paciente presentó manifestaciones 4 horas después caracterizado por fiebre, tos, broncoespasmo (31). Şengül et al. realizaron una desensibilización de 16 pasos con 4 diferentes diluciones iniciando con diluciones de 1/10,000 y terminando con una dilución de 1/10, realizando 4 pasos con cada dilución, terminando antes de que las manifestaciones clínicas se presentaran.

Del total de procedimientos de desensibilización de 13 pasos a idursulfasa, el 66.1% de los procedimientos presentaron reacciones leves limitadas a nivel cutáneo, el 6.4% se presentó como anafilaxia y solo el 21% se concluyó sin reacciones adversas. En el estudio de Şengül se observaron reacciones de hipersensibilidad, sin embargo, no se especificaron las manifestaciones, siendo una de las limitantes para poder comparar lo observado en nuestro estudio. Sin embargo, el resultado de lo observado es similar al estudio de Méndez et al donde se habla de desensibilización a L-asparaginasa siendo las principales manifestaciones se limitaron a la piel (25), en contraste con el estudio de Toledo et al. donde se usó el protocolo de desensibilización de 12 pasos a L-asparaginasa donde se reporto reacciones de hipersensibilidad en 43% de los pacientes y siendo más de la mitad de estas reacciones anafilaxia (38).

Se observó que la tolerancia inmunológica puede presentarse a partir del séptimo procedimiento, similar a lo reportado por Şengül donde se reportó la ausencia de síntomas a partir del sexto procedimiento. La ausencia de información de los artículos impide comparar el tiempo de tolerancia inmunológica, por lo observado en nuestro estudio podemos concluir que esto es posible a partir del séptimo procedimiento, teniendo diferentes respuestas en cada individuo, hasta el momento se desconoce el factor implicado ante la tolerancia o falta de esta en los pacientes tratados con desensibilización a idursulfasa.

Los 62 procedimientos realizados concluyeron con la administración completa del medicamento, usando premedicación estandarizada en el 100% de los procedimientos realizados. Todas las reacciones de hipersensibilidad que se presentaron durante el protocolo de 13 pasos recibieron tratamiento específico, la aparición de manifestaciones cutáneas a pesar de la premedicación y el empleo del protocolo de desensibilización de 13 pasos llevó al uso de infusión de adrenalina, demostrando que su uso disminuyó significativamente la aparición de manifestaciones graves, por lo que se puede recomendar el uso de este siempre evaluando el riesgo beneficio de cada uno de los pacientes. Esto es una alternativa segura en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II e hipersensibilidad a idursulfasa.

Conclusión

Debido a que la mucopolisacaridosis es una enfermedad poco frecuente, se tiene en la literatura escasa información sobre las reacciones de hipersensibilidad a la terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa, siendo menor la información que utiliza los protocolos de desensibilización y sus reacciones, para continuar con el tratamiento en ausencia de otras alternativas. En el servicio de alergia del Instituto Nacional de Pediatría se consideró la utilización del protocolo de desensibilización de 13 pasos ya que ha demostrado tener menores reacciones adversas durante la administración de medicamentos biológicos, monoclonales y quimioterapéuticos. Así mismo se consideró la experiencia previa del servicio en dicho procedimiento con lo reportado por Mendez *et.al* en las desensibilizaciones para la enzima L-asparaginasa y considerada como fundamental en el tratamiento de leucemias (25).

La importancia del procedimiento se establece en la administración de la dosis objetivo de la enzima para tener el efecto terapéutico deseado sin afectar la eficacia. Siempre se debe considerar el riesgo-beneficio ya que el protocolo de desensibilización no está exento de reacciones adversas incluidas la anafilaxia, por lo que tratarla, resolverla y reiniciar la administración del fármaco es fundamental *para lograr el objetivo terapéutico*.

Líneas futuras:

El presente estudio abre líneas de investigación para evaluar los cambios inmunológicos específicos donde vale la pena explorar la presencia de anticuerpos anti-idursulfasa, el tipo de inmunoglobulina o las subclases de IgG que puedan esclarecer si se presenta un efecto neutralizante de la enzima y se requiera incrementar la dosis de la misma o si la administración por medio de desensibilización afecta la interacción de dichos anticuerpos evitando el bloqueo y manteniendo el efecto terapéutico sin la necesidad de modificar la posología. Así como tratar de identificar los factores de riesgo genéticos para la presencia de hipersensibilidad, su asociación con la gravedad de las reacciones o la persistencia sin alcanzar tolerancia. Lo que pone de manifiesto las diferentes hipótesis derivadas de la realización de estudios descriptivos como este.

Bibliografía

1. Castells MC. Drug hypersensitivity and desensitizations. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2017 [citado el 29 de junio de 2023];37(4):xvii–xviii.
2. Jones SA, Almássy Z, Beck M, Burt K, Clarke JT, Giugliani R, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II-a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2009 [citado el 29 de junio de 2023];32(4):534–43.
3. da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [citado el 29 de junio de 2023];2(2):CD008185.
4. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2014 [citado el 29 de junio de 2023];16(1):389.
5. Spataro F, Viggiani F, Macchia DG, Rollo V, Tummolo A, Suppressa P, et al. Novel approach to idursulfase and laronidase desensitization in type 2 and type 1 S mucopolysaccharidosis (MPS). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2022;17(1):402.
6. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2008 [citado el 29 de junio de 2023];167(3):267–77.
7. Bustamante LL, Garavaglia L, Garramone EI, Amartino H, Parisi CA. Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis ii). *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2021 [citado el 29 de junio de 2023];119(1):e41–4.
8. Caimmi S, Caffarelli C, Saretta F, Liotti L, Crisafulli G, Cardinale F, et al. Drug desensitization in allergic children. *Acta Biomed* [Internet]. 2019 [citado el 29 de junio de 2023];90(3-S):20–9.
9. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Arzneimittelüberempfindlichkeit: Diagnostik, Genetik und Vermeidung. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jul 23;115(29–30):501–12.
10. Rajan TV. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol* [Internet]. 2003 [citado el 29 de junio de 2023];24(7):376–9.
11. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2004 [citado el 29 de junio de 2023];113(5):832–6
12. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Arzneimittelüberempfindlichkeit: Diagnostik, Genetik und Vermeidung. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jul 23;115(29–30):501–12.
13. Muraro A, Lemanske RF Jr, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon H-U, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* [Internet]. 2017 [citado el 29 de junio de 2023];72(7):1006–21.

14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* [Internet]. 2014 [citado el 29 de junio de 2023];69(4):420–37.
15. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* [Internet]. 2011 [citado el 29 de junio de 2023];13(2):95–101.
16. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2006 [citado el 29 de junio de 2023];117(2):391–7.
17. Bustamante Bozzo R. Anafilaxia y anafiláctico. *Rev Chil Anest* [Internet]. 2021;50(1).
18. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, Maeng SH, Cho SY, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy* [Internet]. 2013 [citado el 29 de junio de 2023];68(6):796–802.
19. Kang S-Y, Seo J, Kang H-R. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2022 [citado el 29 de junio de 2023];37(2):261–70.
20. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1982 [citado el 29 de junio de 2023];69(3):275–82.
21. Borish L, Tamir R, Rosenwasser L. Intravenous desensitization to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 1987 [citado el 29 de junio de 2023];80(3):314–9.
22. Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 [citado el 29 de junio de 2023];312(19):1229–32
23. Caimmi SME, Caimmi D, Riscassi S, Marseglia GL. A new pediatric protocol for rapid desensitization to monoclonal antibodies. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2014 [citado el 29 de junio de 2023];165(3):214–8.
24. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement: Desensitization for drug hypersensitivity. *Allergy* [Internet]. 2010 [citado el 29 de junio de 2023];65(11):1357–66.
25. Agustín Méndez Herrera P, Alejandro Mendoza Hernández D. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
26. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008 [citado el 29 de junio de 2023];122(3):574–80.
27. Capanoglu M, Dibek Misirlioglu E, Azkur D, Vezir E, Guvenir H, Gunduz M, et al. IgE-mediated hypersensitivity and desensitisation with recombinant enzymes in Pompe disease and type I and type VI mucopolysaccharidosis. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2016 [citado el 29 de junio de 2023];169(3):198–202.
28. Bustamante LL, Garavaglia L, Garramone EI, Amartino H, Parisi CA. Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter

- (mucopolisacaridosis ii). Arch Argent Pediatr [Internet]. 2021 [citado el 29 de junio de 2023];119(1):e41–4.
29. Turgay Yagmur I, Unal Uzun O, Kucukcongar Yavas A, Kulhas Celik I, Toyran M, Gunduz M, et al. Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2020 [citado el 29 de junio de 2023];125(4):460–7.
 30. Şengül Emeksiz Z, Büyük Yaytokgil S, Külhaş Çelik I, Kasapkara C, Dibek Misirlioğlu E. Successful idursulfase desensitization experience in a pediatric patient. Asthma Allergy Immunol [Internet]. 2022;20(1):68–70.
 31. Gragnaniello V, Carraro S, Rubert L, Gualdi D, Cazzorla C, Massa P, et al. A new strategy of desensitization in mucopolysaccharidosis type II disease treated with idursulfase therapy: A case report and review of the literature. Mol Genet Metab Rep [Internet]. 2022 [citado el 29 de junio de 2023];31(100878):100878.
 32. Serrano CD, Gomez JF. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). J Investig Allergol Clin Immunol [Internet]. 2011 [citado el 29 de junio de 2023];21(7):571–2.
 33. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase® Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab [Internet]. 2010;99(1):18–25.
 34. Europa.eu. [citado el 10 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_es.pdf
 35. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Revisión de las reacciones de hipersensibilidad a antineoplásicos. Farm Hosp [Internet]. 2012 [citado el 11 de agosto de 2023];36(3):148–58.
 36. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. J Allergy Clin Immunol 2020
 37. Kawano T, Scheuermeyer FX, Stenstrom R, Rowe BH, Grafstein E, Grunau B. Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: Clinical outcomes and cardiovascular complications. Resuscitation 2017
 38. Toledo-Salinas C del C, Mendoza-Hernández DA. CARACTERIZACIÓN DE LAS REACCIONES ANAFILÁCTICAS RELACIONADAS A PROCEDIMIENTOS DE DESENSIBILIZACIÓN A L- ASPARAGINASA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE ALERGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2015 A 2020 [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2021. Available from: [hĀps://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000805320](https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000805320)
 39. Źuber Z, Kieć-Wilk B, Kałuzny Ł, Wierzba J, Tylki-Szymańska A. Diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) in Poland.
 40. Burton BK, Whiteman DAH. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: A perspective from the Hunter Outcome Survey (

41. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, Maeng SH, Cho SY, et al. IgE- mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy* 2013;68:796-802
42. Serrano CD, Gomez JF. Successful desensitization to idursulfasa in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:57172