

Tratamiento de la enfermedad de Pompe

Sergio Andrés Salgado Rueda^{1, 2}  , Diana Carolina Ramos Martínez³ , Carlos Ernesto Bolaños Almeida⁴ , Natalia Andrea Pardo Cardozo⁴ 

Resumen

Introducción: la enfermedad de Pompe es un trastorno de origen genético causado por la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, que se caracteriza por el acumulo anormal de glucógeno en los músculos y otros tejidos, generando una debilidad muscular progresiva, la cual debe ser diagnosticada y tratada de forma oportuna, ya que de esto dependerá el pronóstico, la sobrevida y la funcionalidad de los pacientes con esta condición.

Contenidos: el abordaje multidisciplinario incluye tanto una adecuada valoración y soporte nutricional como el inicio del tratamiento modificador de enfermedad a través de la terapia de reemplazo enzimático, que a su vez dependerá de la forma de presentación, la variante genética, el perfil inicial del paciente, las condiciones especiales que puedan existir y las metas propias para cada paciente. Para garantizar un manejo adecuado, se deben realizar estudios de seguimiento con parámetros objetivos, evaluar posibles eventos secundarios e instaurar su manejo en caso de presentarlos.

Conclusiones: el pronóstico de esta enfermedad dependerá del inicio oportuno del tratamiento, la implementación de pautas nutricionales adecuadas y el establecimiento del seguimiento de los parámetros clínicos y paraclínicos para cada uno de los pacientes.

Palabras clave: alfa-glucosidasa, deficiencia de maltasa ácida lisosomal, enfermedad de Pompe, enfermedad del almacenamiento de glucógeno tipo II, terapia de reemplazo enzimático, nutrición, alimentación, dieta.

Treatment of Pompe Disease

Abstract

Introduction: Pompe disease is a disorder of genetic origin caused by the deficiency of the acid alpha-glucosidase enzyme, which is characterized by the abnormal accumulation of glycogen in the muscles and other tissues, generating progressive muscle weakness, which must be diagnosed and treated in a timely manner, since the prognosis, survival, and functionality of patients with this condition will depend on this.

Contents: The multidisciplinary approach includes both an adequate evaluation and nutritional support as well as the initiation of disease-modifying treatment through enzyme replacement therapy, which in turn will depend on the form of presentation, the genetic variant, the initial profile of the patient, the special conditions that may exist and the specific goals for each patient. To guarantee adequate management, follow-up studies must be carried out with objective parameters, evaluate possible secondary events and establish their management in case of presenting them.

Conclusions: The prognosis of this disease will depend on the timely initiation of treatment, the implementation of adequate nutritional guidelines and the establishment of monitoring of clinical and paraclinical parameters for each of the patients.

Keywords: Alfa-Glucosidase, Acid Lisosomal Maltase Deficiency, Pompe Disease, Glycogen Storage Disease Type II, Enzyme Replacement Therapy, Diet, Food, Nutrition.

- 1 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Floridablanca (Santander), Colombia
- 2 Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia
- 3 Fundación Cardioinfantil-La Cardio, Bogotá, Colombia
- 4 Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia (HOMI), Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence

Sergio Andrés Salgado Rueda, Calle 157 # 57, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Floridablanca (Santander), Colombia.
Correo-e: sergioandressalgadorueda@gmail.com

Historia del artículo

Recepción: 17 de diciembre, 2022
Evaluación: 6 de julio, 2023
Aceptación: 19 de julio, 2023
Publicación: 11 de agosto, 2023

Citación: Salgado Rueda SA, Ramos Martínez DC, Bolaños Almeida CE, Pardo Cardozo NA. Tratamiento de la enfermedad de Pompe. Acta Neurol Colomb. 2023;39(2):e1637.
<https://doi.org/10.22379/anc.v39i2.1637>



Introducción

La enfermedad de Pompe (EP) es una enfermedad por depósito lisosomal que se caracteriza por la deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida, lo que causa un acumulo anormal de glucógeno en el músculo y en otros tejidos. Esto último, a su vez, genera debilidad muscular progresiva, alteración respiratoria, trastorno de la funcionalidad motora y muerte prematura, cuya gravedad y velocidad de deterioro dependerán del porcentaje de enzima residual (1). La instauración de un tratamiento multidisciplinario y modificador de la enfermedad puede lograr no solo mejorar la sobrevida del paciente, sino su funcionalidad, en especial cuando se inicia de forma oportuna y se utilizan estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas. En este artículo nos centramos en revisar las características de un adecuado tratamiento nutricional y gastrointestinal, así como el uso y la aplicación de la terapia de reemplazo enzimático.

Evaluación y tratamiento nutricional, alimentario y gastrointestinal

Los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) cursan con dificultad para alimentarse y tragar, los factores descritos que contribuyen a esta circunstancia son la debilidad de los músculos bulbares, la hipotonía facial, la fatiga de los músculos faciales, la debilidad de la lengua, la macroglosia, la fatiga, el reducido rango de movimiento de los músculos de la masticación y la alteración de los movimientos orales (1). La dificultad para alimentarse y tragar produce una ingesta inadecuada de proteínas y como resultado la degradación endógena de estas. Adicionalmente, la desnutrición puede agravar la debilidad muscular (2).

La debilidad lingual significativa, la disfagia orofaríngea y los diferentes grados de disfagia aumentan el riesgo de trastornos secundarios como microaspiraciones y neumopatías (3). Asimismo, los pacientes tienen dificultad para el control de la saliva y las secreciones, que tienden a acumularse en las cuerdas vocales, lo cual puede desencadenar complicaciones respiratorias (3).

Para asegurar un adecuado soporte nutricional, los pacientes con EP requieren una evaluación nutricional integral desde el diagnóstico y controles periódicos durante la evolución de la enfermedad. El soporte nutricional y alimentario debe estar a cargo de profesionales de la salud especialistas en el tema,

un nutricionista experimentado, de preferencia uno que se especialice en trastornos metabólicos, quien desarrollará un plan de alimentación personalizado, teniendo en cuenta la tolerancia y las dificultades en la masticación y la deglución (4).

Se deberá realizar un monitoreo, un seguimiento y una educación regular de los hábitos alimentarios, considerando la cantidad, el tipo de alimentos ingeridos, las intolerancias y las dificultades del paciente y su familia. Es importante capacitar o informar al paciente y a su familia sobre la elección, la combinación y la preparación de los alimentos para favorecer la adherencia al tratamiento.

Hasta la fecha no hay datos suficientes para recomendar algún tipo de régimen dietético específico (5,6), sin embargo, una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos mostró una mejoría en la fuerza muscular en estos pacientes (7). Otros autores sugieren que los pacientes se podrían beneficiar de una disminución del contenido de grasas y carbohidratos, especialmente los refinados, y del aumento de aminoácidos (6-8). Se debe considerar el aumento de la ingesta de la fibra alimentaria (soluble e insoluble) y el uso de suplementos dietarios (6).

Una dieta alta en proteínas (20-25% de la ingesta energética total de proteínas, 30-35% de carbohidratos y 35-40% de lípidos), con especial atención a las vitaminas y los minerales, puede beneficiar al paciente. El suplemento con 1,4 g de L-Alanina hasta 4 veces al día, está indicado si no se puede alcanzar el contenido de proteína recomendado, asociado con un 4% (500 ml) de aminoácidos de cadena ramificada (4).

Se han descrito síntomas gastrointestinales como diarrea crónica, estreñimiento, molestias o calambres abdominales, plenitud postprandial o saciedad temprana, y pobre ganancia de peso en la adolescencia (9). La disfunción digestiva ha sido reportada en la literatura, así como su mejoría con la terapia de reemplazo enzimático (TRE) (2). Adicionalmente, se sugiere que la TRE puede mejorar los síntomas gastrointestinales en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío; no obstante, se requieren más estudios al respecto (10).

En casos de enfermedad avanzada, podría ser necesario proteger al paciente del riesgo de broncoaspiración, suspendiendo la alimentación por vía oral y mediante el uso de recursos como la sonda nasogástrica, la gastrostomía o la gastrostomía (11).

Siempre se debe realizar una evaluación por fonografía y videofluoroscopia.

El estado basal nutricional es un factor pronóstico de los resultados de la TRE, el IMC (índice de masa corporal) recomendado para estos pacientes es el mayor o igual a 18 kg/m² y debe ser tomado en cuenta para el inicio del tratamiento con TRE (10-12).

Terapia de reemplazo enzimático

Generalidades

La terapia de sustitución o reemplazo con la enzima α -glucosidasa recombinante humana (rhGAA) alglucosidasa, aprobada para su uso en los Estados Unidos y Europa desde el 2006, y disponible en Colombia desde el 2015, es por el momento el único tratamiento modificador de enfermedad avalado en Colombia, el cual se administra en infusión endovenosa a una dosis de 20 mg/kg cada 2 semanas (13). Existen limitantes farmacológicas como la eliminación no productiva o "efecto sifón" (gran parte de la rhGAA es capturada por los lisosomas de células no musculares) y la limitada internalización de la rhGAA en los miocitos debido a la escasa fosforilación de manosa 6-fosfato, lo cual genera que solo el 1% de enzima eficaz llegue a los lisosomas deseados (1). Por otra parte, debido a que la alglucosidasa no es la enzima natural del paciente, se puede activar una respuesta inmunológica de anticuerpos relacionada con el material inmunológico de reacción cruzada (CRIM), en especial cuando este es negativo (ausencia de GAA natural), como sucede en la enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD), en la cual en algunos casos esta producción de autoanticuerpos puede neutralizar el efecto de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) (14). A pesar de estas limitantes, la TRE con rhGAA ha cambiado el curso de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes, en especial cuando se inicia de forma oportuna.

Evidencia de la eficacia y la seguridad

Los estudios multicéntricos iniciales, incluidos los pivotaes patrocinados por la industria, confirmaron la eficacia y la seguridad del uso de la TRE en pacientes con EP infantil menores de 6 meses, en quienes se demostró una dramática mejoría en la supervivencia (99% a los 18 meses y 67,5% a los 3 años), un 50% menos de requerimiento de ventilación mecánica y

una independencia en la marcha en el 40% de los pacientes (15). También se demostró una mejoría de la cardiomiopatía, una reducción de la mortalidad en un 79% y un decremento en el uso de ventilación mecánica en un 58% (16,17). A pesar de esto, no todos los pacientes alcanzan una independencia motriz, y si bien la función respiratoria y la deglutoria contribuyen a mejorar la calidad de vida, esta permanece afectada (18).

Posteriormente, el estudio LOTS (*Late Onset Treatment Study*) demostró en pacientes con EP tardía que el uso de la TRE lograba una mejoría en la fuerza muscular, medida por la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), y una estabilidad de la capacidad vital forzada a 2 años de seguimiento (19).

Una revisión sistemática encontró que en pacientes con EP tardía se logró mejorar, en el primer año de TRE, un 78% la distancia recorrida en el 6MWT; un 10% de los pacientes postrados en silla de ruedas logró mejoría de su independencia; el 53% mejoró su capacidad vital forzada (CVF) y un 70% de los pacientes con ventilación invasiva mejoraron sus parámetros respiratorios (20).

Recientemente, en otra revisión sistemática, esta vez con metaanálisis, se demostró una mejoría significativa en la distancia recorrida medida por 6MWT, pero no se encontraron cambios en la CVF, aunque hubo una estabilización o al menos una desaceleración del decremento (21).

Finalmente, en el estudio STIG (*Spain, Taiwan, Italy, Germany*), con un seguimiento a más de 10 años, se demostró en pacientes con variantes tardías de la EP, estabilidad o mejoría de la fuerza muscular y una mejoría inicial del 33% de la capacidad vital forzada (CVF), con posterior disminución en la velocidad de deterioro, en comparación con la esperada para la enfermedad (1-4,6% anual) (22).

En cuanto a la seguridad de la TRE, la frecuencia de efectos adversos graves es rara y está relacionada en su mayoría con la respuesta de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E, la cual puede ser manejada con terapia de desensibilización de la rhGAA o inmunomoduladores. Por su parte, los efectos adversos leves a moderados tienden a presentarse más frecuentemente, y en su mayoría se relacionan con reacciones asociadas a la infusión, fácilmente manejables con premedicación, tratamiento sintomático o cambios transitorios de la tasa de infusión (23).

Valoración pretratamiento

Una vez obtenido el diagnóstico patológico y molecular, es determinante elaborar el perfil inicial del paciente con EP, no solo porque de esta información depende la indicación de iniciar tratamiento, sino porque permite establecer los parámetros basales, los cuales deberán ser seguidos para evaluar la respuesta al tratamiento (tabla 1) (1).

Indicaciones para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático

Debido a la heterogeneidad clínica en pacientes con EP, la variabilidad intrafamiliar, los diferentes genotipos (variantes patológicas, indeterminadas, pseudodeficiencias, polimorfismos, etc.) y la posibilidad de tener pacientes portadores asintomáticos y asig-nológicos, o con ausencia de signos objetivo, hacen que para determinar el inicio de la TRE no solo se tenga en cuenta el análisis molecular de la mutación, sino su correlación clínica y la demostración de la baja actividad enzimática en sangre o fibroblastos, ya que no todos los pacientes que tengan la variante patogénica tienen asimismo la enfermedad, y por tanto no son candidatos a recibir TRE (figura 1) (1,2).

Metas de la terapia de reemplazo enzimático

Después de tomar la decisión de iniciar la TRE, y tras una evaluación del perfil del paciente, se deben establecer cuáles serán las metas del tratamiento, las cuales siempre se deben fijar de forma individualizada. Dentro de los objetivos de la TRE se encuentran los siguientes (2):

- Retrasar, estabilizar o mejorar la progresión de la patología.
- Reducir las comorbilidades e incrementar la sobrevivencia.
- Optimizar la fuerza muscular, promover la movilidad, mejorar el condicionamiento físico y retrasar la necesidad de uso de dispositivos para la marcha.
- Mejorar o preservar la independencia funcional del paciente y mejorar la calidad de vida.
- Mantener o retrasar el deterioro de la función respiratoria.
- Mejorar los parámetros ventilatorios invasivos o no invasivos.

Tabla 1. Evaluación pretratamiento de TRE

Aspecto	Análisis
Laboratorio	CPK, AST, ALT, LDH, GGT, Creatinina sérica, BUN, hemograma y glucosa
Musculoesquelético	Exploración de fuerza, tono y trofismo muscular completa, y uso de pruebas funcionales según el estado clínico del paciente (e. g., 6MWT) y EMG/NC (complemento a exploración física). Opcional: resonancia de músculo (según criterio del especialista)*
Cardiovascular	Electrocardiograma y ecocardiograma. Resonancia cardíaca (opcional y con base en criterio del especialista)
Respiratorio	Espirometría con broncodilatador, polisomnografía con oximetría, radiografía de tórax, gasometría arterial (en EP con insuficiencia respiratoria). En caso de pacientes con uso de ventilación no invasiva o invasiva, se podrán requerir otros parámetros (según criterio de especialista)
Nutricional	Peso, talla, IMC, perímetro cintura/cadera, pliegue tricípital (niños), perímetro braquial (niños), densitometría ósea y proteínas totales/fraccionadas
Neuropsicológica	Exploración neurológica completa, valoración psicológica y de red de apoyo social. Audiometría (opcional)
Inmunológico	Evaluación de CRIM en IOPD o según criterio del médico tratante
Fonoaudiológica	Exploración física fonoaudiológica, deglución, funcionalidad orofaríngea y evaluación de la audición

*Se puede realizar de forma segmentaria o corporal total, y con técnica semicuantitativa o cuantitativa.

CPK: creatin kinasa, AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, LDH: lactato deshidrogenasa, GGT: gamma glutamil transferasa, BUN: nitrógeno ureico, EMG/NC: electromiografía y neuroconducciones, IMC: índice de masa corporal, CRIM: material inmunológico de reacción cruzada

Fuente: (1)

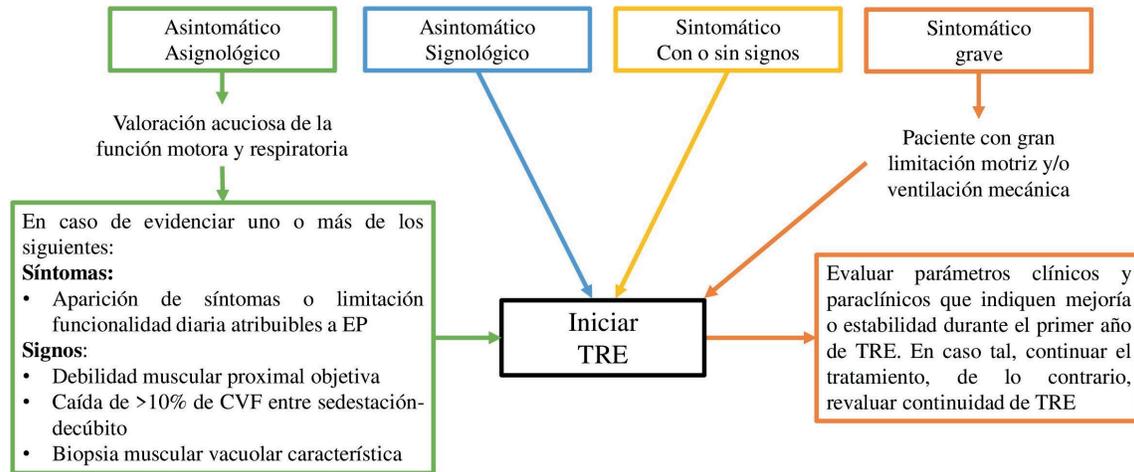


Figura 1. Indicación para el inicio de TRE según subgrupos de pacientes con EP

Fuente: elaboración propia.

Seguimiento del tratamiento

Una vez establecido el perfil inicial del paciente y las metas del tratamiento, es fundamental hacer un seguimiento suficiente y eficiente, no solo para definir la continuidad de la TRE, sino para ajustar el tratamiento multidisciplinario, en especial los programas de rehabilitación física, ocupacional, fonoaudiológica, respiratoria y nutricional. La valoración física es prioritaria y se debe hacer por medio de pruebas de evaluación de fuerza muscular, ya sean manuales, como el *Manual Muscle Testing* (MMT), o por dinamometría con el *Quantitative Measure Test* (QMT) o el *Hand Held Dynamometer* (HHD). Del mismo modo, es necesario llevar a cabo pruebas de valoración funcional cronometradas, como el signo de Gowers (pararse desde una posición de decúbito supino), la prueba de los cuatro escalones, la prueba de correr y caminar en 10 metros, la 6MWT y la prueba de levantarse desde una silla con y sin apoyo (1,2). El esquema que se presenta en la tabla 2, es una guía general, y puede ser insuficiente para el seguimiento de pacientes pluripatológicos, con ventilación invasiva o con patología neuromuscular avanzada (24).

Suspensión de la terapia de reemplazo enzimático

¿Qué sucede al dejar de infundir?

Descontinuar o suspender la TRE, incluso por periodos cortos (3 meses en adelante), implica una progresión de la patología con decremento de la CVF y de la distancia recorrida medida por 6MWT, además, este daño puede ser irreversible, ya que a pesar de reiniciar la TRE, puede no lograrse la recuperación de la lesión muscular generada durante el periodo de suspensión (25). Por consiguiente, la recomendación es mantener la TRE cada 2 semanas de forma estricta, y evitar interrupciones que puedan impactar negativamente en la calidad de vida del paciente.

¿Cuándo dejar de infundir?

La decisión de suspender una TRE se debe tomar de forma objetiva y consensuada (especialistas tratantes y deseo del paciente), siempre valorando el balance riesgo-beneficio de su interrupción. Una de las herramientas más utilizadas son los criterios EPOC (*European Pompe Consortium*), los cuales determi-

Tabla 2. Seguimiento del tratamiento con TRE

Aspecto	Frecuencia de seguimiento o evaluación en meses		
	IOPD	LOPD	EP bajo ventilación
Evaluación motora+	3	6	3
Evaluación deglutoria	3	6	3
Valoración nutricional~	3 – 6	6	6
Evaluación respiratoria	3	6	3
Valoración médica	1	3	1-3
Evaluación de calidad de vida* y cuidadores	6	6	6
Anticuerpos IgG anti rhGAA	3 (primeros 2 años) luego anual	SC	SC
Ecocardiograma	3	SC	SC
ECG / holter	3	12	6-12
Espirometría	1	3	1-3
Polisomnografía	SC	6	3
Radiografía de tórax	3	6-12	3-6
Resonancia muscular^	12-18	12-18	12-18
Gasometría arterial	3	SC	3-6
Densitometría ósea.	SC	SC	SC

+ Incluir pruebas de valoración de fuerza muscular y funcional cronometradas, así como exploración de funcionalidad instrumental y de actividades básicas.

~Incluir valoración de síntomas gastrointestinales.

*Usar escalas como el SF-36.

^Correlación clínico-patológica ya sea por técnica semicuantitativa (T1 = infiltración grasa y T2/STIR = edema/inflamación) o cuantitativa (porcentaje de cambio de fibra muscular) (referencia).

VPPNI: ventilación con presión positiva no invasiva, VI: ventilación invasiva, ECG: electrocardiograma, DEXA: densitometría ósea, SC: según criterio clínico.

Fuente: (1,2,24)

nan 6 escenarios de suspensión de TRE: 1) reacciones adversas relacionadas con la infusión que no pueden ser manejadas apropiadamente; 2) títulos elevados de anticuerpos IgG neutralizantes del efecto de la rh-GAA; 3) deseo del paciente de no continuar con la terapia; 4) mala adherencia del paciente (falla al cumplimiento de las infusiones y del seguimiento clínico); 5) presencia de otra patología avanzada, en estadio terminal o donde es inapropiado sostener la vida; 6) ausencia de mejoría o estabilización de los parámetros musculares o respiratorios durante los primeros 2 años de inicio de la TRE (o durante el primer año en caso de pacientes con EP sintomáticos graves) (26).

Tratamiento de reemplazo enzimático en enfermedad de Pompe en población pediátrica

La TRE con rhGAA fue aprobada como el primer tratamiento para la enfermedad de pompe por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2006 (27–29). En los pacientes con enfermedad de Pompe infantil clásica (IOPD), la terapia de reemplazo enzimático ha demostrado mejorar la sobrevida, hipertrofia cardíaca y adquisición de hitos del desarrollo motor, especialmente cuando se inicia antes de los 6 meses de edad. Sin embargo, la mortalidad sigue siendo elevada (25–43%) (27–29). Los factores predictores de mal pronóstico en TRE incluyen un inicio tardío

en relación con el tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas, ausencia completa de actividad enzimática nativa o estatus de material inmunológico cruzado negativo (estatus CRIM negativo), sexo masculino, debilidad muscular severa y una duración prolongada de la enfermedad previamente al inicio del tratamiento farmacológico (30). Por el contrario, los predictores de una buena respuesta farmacológica incluyen un inicio temprano de la terapia y bajos títulos de anticuerpos anti-rhGAA (15).

La relación entre el estatus CRIM y la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático es explicada por la posibilidad de desarrollar autoanticuerpos que neutralicen su efecto. Si bien es cierto que el 89% de los pacientes con enfermedad de Pompe infantil, que por regla general tienen una actividad enzimática nativa inferior al 1 % o nula, los desarrollarán, la mayoría de ellos generará tolerancia inmunológica al continuar el tratamiento. Solamente aquellos con títulos de anticuerpos altos y sostenidos ($\geq 1:51,200$ en dos ocasiones ≥ 6 meses) contra la alfa glucosidasa recombinante humana (IgG anti-rhGAA) tendrán un mal pronóstico, con una edad promedio de muerte de 27,1 meses (29,30). A diferencia de lo anterior, los pacientes con preservación de algún grado de actividad nativa de la alfa glucosidasa (estatus CRIM positivo), generalmente no desarrollan o presentan o bajos títulos de IgG anti-rhGAA, y mantienen una mejor respuesta en el tiempo a la terapia de reemplazo enzimático, lo cual se evidencia clínicamente por una menor mortalidad y un menor requerimiento de ventilación mecánica invasiva en relación con los pacientes CRIM negativos (31).

La TRE está indicada en todos los casos de enfermedad de Pompe infantil tan pronto como se confirme el diagnóstico, y debe establecerse además el estatus CRIM del paciente e iniciar una terapia de tolerancia inmunológica en los casos CRIM negativos, con fármacos que actúen o eliminen la proliferación de las células B y T, como el rituximab, el metrotexato, la metilprednisolona o la inmunoglobulina en mono o politerapia (32,33). La terapia de reemplazo enzimático se realiza a una dosis estándar de 20 mg/kg/dosis cada dos semanas (33), algunos estudios sugieren que dosis mayores de 40 mg/kg podrían llegar a mejorar el pronóstico clínico, pero la evidencia es insuficiente (34). Se recomienda una velocidad de infusión de 1 mg/kg/h (30 minutos), 3 mg/kg/h (30 m), 5 mg/kg/h (30 m) y 7 mg /kg/h (hasta finalizar la infusión), con una duración promedio de 3 horas y 45 minutos; esta

velocidad puede ser prolongada en caso de rash o alergia (34).

La investigación inicial con la cual fue aprobada la TRE en el 2006 con rhGAA derivada de células de ovario de hámster chino, fue un estudio de tipo abierto multicéntrico que incluyó a 8 pacientes con IOPD y evaluó la eficacia y la seguridad del fármaco a 52 semanas. Este estudio demostró una mejoría en la cardiomiopatía hipertrófica en los 8 participantes, 6 pacientes lograron sobrevivir, 5 estuvieron libres de ventilación invasiva, 3 lograron marcha independiente (inicio de la terapia antes de los 6 meses), y se modificó la historia natural previamente descrita de la enfermedad (35). Un segundo ensayo clínico evaluó la eficacia de la TRE en 18 pacientes con IOPD < 7 meses vs. 168 controles históricos, para lo cual se hizo una aleatorización a la dosis de 20 mg/kg/dosis o 40 mg/kg/dosis. El estudio demostró una reducción del riesgo de muerte del 99 % (*hazard ratio* 0,01, IC 95% 0,00–0,10, $p = 0,001$), una disminución del riesgo de muerte o ventilación invasiva del 92 % (*hazard ratio* 0,08, IC 95%: 0,03–0,21, $p = 0,001$), y una reducción del riesgo de muerte o cualquier tipo de ventilación de un 88 % (*hazard ratio* 0,12, IC 95%: 0,05–0,29, $p = 0,001$). Adicionalmente, a la semana 52 el índice de masa del ventrículo izquierdo disminuyó a 86,8 g/m², a partir de un índice basal de 193,4 g/m². Lo anterior, tan tempranamente como a las 4 semanas de tratamiento farmacológico (36). Múltiples estudios posteriores han corroborado la eficacia del fármaco en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Pompe infantil, incluidos estudios de extensión que han demostrado la eficacia del fármaco a largo plazo, principalmente en términos de mortalidad, si bien no se logra una estabilización completa de la patología ni evitar en la mayoría de los casos el requerimiento de ventilación invasiva (12,37,38).

Condiciones especiales

Anestesia / cirugía

Debido al incremento de complicaciones durante procedimientos quirúrgicos en los pacientes con patología neuromuscular, en especial por el uso de halotano y relajantes musculares, se hacen las siguientes recomendaciones (2):

- a. Realizar procedimientos anestésicos solo cuando sea necesario.
- b. En caso de requerir varios procedimientos quirúr-

- gicos, de ser posible, unificarlos en un solo momento anestésico.
- c. Evitar intubación endotraqueal. En caso de ser necesario, realizarlo solo por personal experto.
 - d. Realizar una revisión intraoperatoria rigurosa.
 - e. Usar anestésicos inhalados solo en pacientes que no sean sintomáticos graves.
 - f. Evitar agentes despolarizantes, por el riesgo de hiperpotasemia.
 - g. Monitorizar el volumen circulante efectivo.
 - h. De ser posible, realizar procedimientos quirúrgicos en centros que cuenten con personal con experiencia en el tratamiento de EP.

Lactancia / embarazo

La evidencia científica es precaria en estas condiciones, puesto que en ningún estudio pivotal fueron incluidas mujeres en embarazo o lactancia, sin embargo, desde la aprobación del tratamiento, inicialmente se consideró categoría B de riesgo obstétrico, pero recientemente fue recategorizado a C debido a que en modelos animales se había demostrado cierta teratogenicidad, en ausencia de estudios controlados en mujeres (2). Desde el 2014 se han reportado múltiples series de casos de pacientes embarazadas y uso de TRE, con desenlaces favorables, sin evidencia de malformaciones fetales ni complicaciones adicionales (solo las esperadas en una enfermedad neuromuscular) durante el parto y el postparto, y en cambio se encontró una progresión de la patología en mujeres embarazadas que no continuaban con la TRE (39). Por tal motivo, se sugiere evaluar el perfil basal de la patología (CVF, cardiovascular y muscular), para así explicar a la paciente los riesgos potenciales para ella y para el feto en caso de usar o no TRE durante todas las fases del embarazo, y se recomienda el parto por cesárea con anestesia local para evitar complicaciones (2).

Reacciones asociadas a la terapia de reemplazo enzimático y su tratamiento

La TRE con rhGAA puede generar dos tipos de respuestas inmunológicas: la primera es la generación de anticuerpos IgG específicos contra la terapia de reemplazo enzimático, que pueden ser de tipo neutralizante —cuando estos anticuerpos se unen a

dominios funcionales, de entrada o catalíticos de la rhGAA— o no neutralizante —cuando se unen a receptores Fc de macrófagos o monocitos— (40). En paciente con Pompe de inicio infantil, sería idóneo conocer el estado CRIM previo a la TRE, ya que en pacientes CRIM negativo se debe iniciar una terapia de inmunomodulación antes del inicio de TRE con rituximab (375mg/m²), cada semana por 4 semanas, y luego de mantenimiento, según parámetros linfocitarios, metotrexate (0,4 mg/kg) oral cada semana e inmunoglobulina G endovenosa 400–500 mg/kg cada 4 semanas, con medición permanente de títulos de anticuerpos IgG específicos contra rhGAA (41). En caso de no poder obtener el estado CRIM, o si este es dudoso, se recomienda manejar a los pacientes con Pompe infantil como si fuesen CRIM negativos, para no retrasar el inicio de la TRE (40).

El segundo tipo de reacción es la hipersensibilidad asociada a la rhGAA, la cual a su vez puede ser de tipo alérgico, mediada por antígeno específicos (asociada o no a IgE), o de tipo no alérgico, mediada por otros mecanismos como la activación del complemento, la activación directa de mastocitos, o la liberación de citocinas, entre otros (40). El 30–40% de las reacciones de hipersensibilidad son leves y se consigue solventarlas con el tratamiento estándar que incluye premedicación con analgésicos y antihistamínicos, así como cambios en la rata de infusión de la TRE (40). El 14% de los pacientes puede presentar reacciones moderadas, con compromiso de al menos 2 sistemas (cardiovascular, respiratorio, piel, nervioso), y en el 1% se puede observar choque anafiláctico (40). En caso de que el tratamiento estándar no mejore las reacciones de hipersensibilidad asociadas a la TRE, o que exista una reacción moderada a grave, se debe considerar utilizar la terapia de desensibilización, dependiendo del perfil de cada paciente y con apoyo del servicio de alergología, con dosis de TRE de 1/1.000.000 – 1/100 de la dosis total, e incrementos de infusión paulatinos cada 15–20 minutos del doble o del triple de la dosis inmediatamente anterior, con el fin de modular el sistema inmunológico y permitir una mejor tolerancia, para así evitar suspender la TRE (40).

Tratamientos futuros

Debido a las limitaciones que aún ofrece la TRE con alglucosidasa, en la actualidad se investigan otros tratamientos con diferentes blancos de acción liso-

somal que permitan mejorar aún más la evolución de la EP. La segunda generación de rhGAA, llamada avalglucosidasa, es una versión mejorada de la alglucosidasa debido a su mayor carga de manosa-6 fosfato que garantiza una mayor internalización celular de la rhGAA. Esta se administra a una dosis de 40mg/kg cada 2 semanas (el doble de la alglucosidasa) y ha demostrado de forma contundente una mayor eficiencia terapéutica reflejada en los resultados del estudio COMET, cabeza a cabeza con la alglucosidasa, donde se observa superioridad en la respuesta de recuperación de la CVF y no inferioridad en el test de marcha de los 6 minutos (6MWT), así como mayor seguridad debido a una menor generación de autoanticuerpos y menores efectos asociados a infusión, por lo cual ha sido aprobada en varios países, incluidos algunos de Latinoamérica (42,43). En estudio fase 3 en curso se está investigando el uso combinado de TRE y chaperona, la cual permite estabilizar (doblaje apropiado) la enzima activa, para así restaurarla y potenciarla. También en fase 1 y 2 se encuentra el uso de terapia génica, especialmente mediante el uso de un vector viral para transportar la copia funcional del gen GAA, y de tal manera corregir el defecto genético y generar producción de enzima natural. Finalmente, se están evaluando otras terapias, como la estimulación de exocitosis de glucógeno mediante factores de transcripción y la terapia de reducción de sustrato por medio de molécula pequeña para disminuir la biosíntesis de glucógeno; en ambos casos se busca la disminución del depósito anormal de glucógeno (44).

Conclusiones y recomendaciones

La enfermedad de Pompe es una patología multisistémica, cuyo pronóstico dependerá del inicio oportuno del tratamiento, la implementación de pautas nutricionales adecuadas, el establecimiento de programas de rehabilitación física, el abordaje multidisciplinario y el seguimiento de los parámetros clínicos y paraclínicos para cada una de las variantes de la enfermedad y grupos etarios.

Contribuciones de los autores. Sergio Andrés Salgado Rueda: argumentó y redactó todo lo referente a tratamiento, seguimiento, condiciones especiales y tratamientos futuros; Diana Carolina Ramos Martínez: argumentó y redactó lo referente a nutrición y exploración gastrointestinal; Carlos Ernesto Bolaños Almeida, Natalia Andrea Pardo Cardozo: redactaron y argumentaron el tratamiento en población pediátrica.

Implicaciones éticas. Los autores declaramos que el presente manuscrito no tiene implicaciones éticas que el lector deba considerar.

Financiación. Los autores confirmamos que no recibimos ningún tipo de financiación para la elaboración de este artículo.

Conflicto de interés. Ninguno de los autores declara conflicto de interés para la escritura del presente artículo.

Referencias

1. Llerena JC Jr, Horovitz DM, Marie SKN, Porta G, Giugliani R, Rojas MVM, et al. The Brazilian consensus on the management of Pompe disease. 2009;155(4 Suppl):S47-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.006>
2. Llerena Junior JC, Nascimento OJ, Oliveira ASB, Dourado Junior MET, Marrone CD, Siqueira HH, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):166-76. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150194>
3. Hobson-Webb LD, Jones HN, Kishnani PS. Oropharyngeal dysphagia may occur in late-onset Pompe disease, implicating bulbar muscle involvement. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(4):319-23. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.12.003>
4. Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT, Wolfe GI, Han JJ, Barohn RJ, et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease: AAEM Practice Topic: Late-Onset Pompe Disease. *Muscle Nerve.* 2012;45(3):319-33. <https://doi.org/10.1002/mus.22329>
5. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, Minikes J, Slonim E, Galanko J, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve.* 2007;35(1):70-7. <https://doi.org/10.1002/mus.20665>
6. Ravaglia S, Pichiecchio A, Rossi M, Filippi PD, Minelli A, Moglia A, et al. Dietary treatment in adult-onset type II glycosinosis. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):590. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0144-z>

7. Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II/pompe disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5(4):569–78. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.08.009>
8. Terzis G, Dimopoulos F, Papadimas GK, Papadopoulos C, Spengos K, Fatouros I, et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on late-onset Pompe disease patients receiving enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2011;104(3):279–83. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.013>
9. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2017;120(3):163–72. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.004>
10. Bernstein DL, Bialer MG, Mehta L, Desnick RJ. Pompe disease: dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab*. 2010;101(2–3):130–3. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.06.003>
11. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case LE, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267–88. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3>
12. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009;66(3):329–35. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181b24e94>
13. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: From basic science to therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):928–42. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0655-y>
14. Do HV, Khanna R, Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. *Ann Transl Med*. 2019;7(13):291. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.15>
15. Chien YH, Tsai WH, Chang CL, Chiu PC, Chou YY, Tsai FJ, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23(100591):100591. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100591>
16. Fatehi F, Ashrafi MR, Babae M, Ansari B, Beiraghi Toosi M, Boostani R, et al. Recommendations for infantile-onset and late-onset Pompe disease: An Iranian consensus. *Front Neurol*. 2021;12:739931. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.739931>
17. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009;11(3):210–9. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31819d0996>
18. Bay LB, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J, Fainboim A, et al. Infantile-onset Pompe disease: Diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(4):271–8. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.271>
19. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396–406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909859>
20. Papadimas GK, Anagnostopoulos C, Xirou S, Michelakakis H, Terzis G, Mavridou I, et al. Effect of long term enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: A single-centre experience. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(2):91–100. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.12.001>
21. Sarah B, Giovanna B, Emanuela K, Nadi N, Josè V, Alberto P. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. *J Neurol*. 2022;269(2):733–41. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10526-5>
22. Gutschmidt K, Musumeci O, Díaz-Manera J, Chien Y-H, Knop KC, Wenninger S, et al. STIG study: real-world data of long-term outcomes of adults with Pompe disease under enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa. *J Neurol*. 2021;268(7):2482–92. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10409-9>
23. Desai AK, Walters CK, Cope HL, Kazi ZB, DeArme SM, Kishnani PS. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in Pompe disease: Clinical experience with rate escalation. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):92–6. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.12.435>
24. Díaz-Manera J, Walter G, Straub V. Skeletal muscle magnetic resonance imaging in Pompe disease. *Muscle Nerve*. 2021;63(5):640–50. <https://doi.org/10.1002/mus.27099>
25. Scheidegger O, Leupold D, Sauter R, Findling O, Rösler KM, Hundsberger T. 36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry. *J Neurol*. 2018;265(12):2783–8. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9065-7>
26. van Kooten HA, Harlaar L, van der Beek NAME, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Brusse E, et al. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(1):59–66. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.11.007>
27. Al-Hassnan ZN, Khalifa OA, Bubshait DK, Tulbah S, Alkorashy M, Alzaidan H, et al. The phenotype, genotype, and outcome of infantile-onset Pompe disease in 18 Saudi patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;15:50–4. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.02.001>

28. McIntosh PT, Hobson-Webb LD, Kazi ZB, Prater SN, Banugaria SG, Austin S, et al. Neuroimaging findings in infantile Pompe patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2018;123(2):85–91. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.10.005>
29. Desai AK, Kazi ZB, Bali DS, Kishnani PS. Characterization of immune response in Cross-Reactive Immunological Material (CRIM)-positive infantile Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;20(100475):100475. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100475>
30. Schänzer A, Kaiser A-K, Mühlfeld C, Kulesa M, Paulus W, von Pein H, et al. Quantification of muscle pathology in infantile Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(2):141–52. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.010>
31. Stenger EO, Kazi Z, Lisi E, Gambello MJ, Kishnani P. Immune tolerance strategies in siblings with infantile Pompe disease – Advantages for a preemptive approach to high-sustained antibody titers. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;4:30–4. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2015.05.004>
32. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, Dearmey SM, Milleson C, Sheets KB, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One*. 2013;8(6):e67052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067052>
33. Kronn DF, Day-Salvatore D, Hwu WL, Jones SA, Nakamura K, Okuyama T, et al. Management of confirmed newborn-screened patients with Pompe disease across the disease spectrum. *Pediatrics*. 2017;140(Suppl 1):S24–45. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0280E>
34. Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Libr*. 2017;2017(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011539.pub2>
35. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006;149(1):89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.02.035>
36. Schor NF. Recombinant human acid α -glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Year B Neurol Neurosurg*. 2008;2008:159–60. [https://doi.org/10.1016/S0513-5117\(08\)79087-2](https://doi.org/10.1016/S0513-5117(08)79087-2)
37. Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, Burlina A, Cassio A, Cavarzere P, et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0771-0>
38. Hahn SH, Kronn D, Leslie ND, Pena LDM, Tanpaiboon P, Gambello MJ, et al. Efficacy, safety profile, and immunogenicity of alglucosidase alfa produced at the 4,000-liter scale in US children and adolescents with Pompe disease: ADVANCE, a phase IV, open-label, prospective study. *Genet Med*. 2018;20(10):1284–94. <https://doi.org/10.1038/gim.2018.2>
39. Goker-Alpan O, Kasturi VG, Sohi MK, Limgala RP, Austin SL, Jennelle T, et al. Pregnancy outcomes in late onset Pompe Disease. *Life (Basel)*. 2020;10(9):194. <https://doi.org/10.3390/life10090194>
40. Gragnaniello V, Deodato F, Gasperini S, Donati MA, Canessa C, Fecarotta S, et al. Immune responses to alglucosidase in infantile Pompe disease: recommendations from an Italian pediatric expert panel. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01219-4>
41. Desai AK, Kazi ZB, Bali DS, Kishnani PS. Characterization of immune response in Cross-Reactive Immunological Material (CRIM)-positive infantile Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;20:100475. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100475>
42. Kishnani PS, Attarian S, Borges JL, Bouhour F, Chien YH, Choi YC, et al. Efficacy and safety results of the avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):S57. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.12.127>
43. Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, Clemens PR, Ladha S, Berger KI, et al. Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease after 97 weeks a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(6):558–67. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0552>
44. Meena NK, Raben N. Pompe disease: New developments in an old lysosomal storage disorder. *Biomolecules*. 2020;10(9):1339. <https://doi.org/10.3390/biom10091339>