

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**“EFICACIA TERAPÉUTICA DEL MYOZYME EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE POMPE”**

Tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

Autor:

OSCAR GABRIEL HIDALGO SOLÍS

Tutor:

DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

Lector:

DR. ENRIQUE PACHECO OVARES

San José, Costa Rica

2017

CONTENIDO

| | |
|---|------|
| Declaración jurada | ii |
| Carta del Director de Tesis | iii |
| Carta del Lector de Tesis | iv |
| Carta de la Directora de Carrera | v |
| Carta del Filólogo | vi |
| Tribunal examinador | vii |
| Pensamiento | viii |
| Agradecimiento | ix |
| Dedicatoria | x |
| RESUMEN EJECUTIVO | 2 |
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN | 5 |
| Planteamiento del problema | 5 |
| Objetivo general | 8 |
| Objetivos específicos | 8 |
| Justificación | 8 |
| Antecedentes | 12 |
| Proyecciones | 22 |
| CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA | 23 |
| Glucógeno | 23 |
| Síntesis y degradación | 24 |
| Músculo esquelético | 25 |
| Lisosomas | 25 |
| Trastornos del metabolismo de glucógeno | 26 |
| Enfermedad de Pompe | 27 |
| Historia | 28 |
| Genética | 29 |
| Actividad de la enzima α-glucosidasa ácida | 30 |
| Formas de presentación de la enfermedad | 30 |
| Forma infantil | 30 |
| Forma de aparición tardía | 32 |
| Diagnóstico | 33 |

| | |
|--|----|
| Signos y síntomas | 36 |
| Enfermedad de Pompe en Costa Rica | 37 |
| Tratamiento de reemplazo enzimático | 39 |
| Historia | 39 |
| Aplicación | 41 |
| Pacientes infantiles | 41 |
| Pacientes jóvenes y adultos | 42 |
| Myozyme | 43 |
| Mecanismo de acción, posología y forma farmacéutica | 43 |
| Contraindicaciones | 44 |
| Reacciones adversas | 45 |
| Características adicionales del tratamiento y la enfermedad | 45 |
| Estudios clínicos | 56 |
| Eficacia terapéutica | 56 |
| Seguridad terapéutica | 56 |
| Pronóstico clínico | 56 |
| CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO | 57 |
| Enfoque | 57 |
| Diseño | 57 |
| Fuentes de información | 57 |
| Categorías de análisis | 58 |
| Proceso para la recolección de datos | 59 |
| Fase I. Información general | 59 |
| Fase II. Estudios clínicos | 59 |
| Pacientes | 59 |
| Tratamiento | 60 |
| Tratamiento adicional | 60 |
| Fase III. Agrupamiento de artículos | 60 |
| Fase IV. Análisis de los resultados | 60 |
| CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS | 61 |
| Eficacia y pronóstico clínico | 61 |
| Forma infantil | 62 |
| Forma de inicio tardío | 77 |

| | |
|---|-----|
| Seguridad | 91 |
| Forma infantil | 92 |
| Forma de inicio tardío | 96 |
| CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 103 |
| Referencias | 109 |

TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Categorías de análisis | 58 |
|--|----|

Lista de abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico
ADP: Adenosín Difosfato
AMP: Adenosín Monofosfato
ATP: Adenosín Trifosfato
ALT: Alanina Aminotransferasa
AST: Aspartato Aminotransferasa
CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
CK: Creatina Quinasa
CRIM: Material Inmunológico Reactivo Cruzado
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
EP: Enfermedad de Pompe
FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos
GAA: Alfa-Glucosidasa Ácida
IgE: Inmunoglobulina E
IgG: Inmunoglobulina G
LDH: Lactato Deshidrogenasa
rhGAa: Alfa-Glucosidasa Ácida Recombinante Humana
TRE: Tratamiento/Terapia de Reemplazo Enzimático
UDP: Uridina Difosfato

RESUMEN EJECUTIVO

En una nota publicada en La Nación, en diciembre del año 2016, se enuncia que se confirma la negativa de suministrar el medicamento Myozyme a dos pacientes que padecen de la enfermedad de Pompe. Las pacientes han intentado por varios medios que la Caja Costarricense del Seguro Social les suministre el medicamento; sin embargo, esta institución mantiene su posición. El organismo explica que dicho medicamento no posee eficacia terapéutica y la seguridad del medicamento compromete la vida de los pacientes por lo que no resultaría positivo.

En la presente tesis se investiga la eficacia terapéutica del medicamento Myozyme en pacientes que padecen la enfermedad de Pompe, esto mediante el análisis de casos clínicos en pacientes que han recibido el medicamento en diferentes ocasiones. Se examinan los resultados clínicos de estos pacientes; al mismo tiempo se analiza la seguridad que muestra el medicamento durante el tratamiento, es decir, la aparición de reacciones adversas, el control que reciben y el pronóstico clínico luego de la administración del medicamento.

Actualmente, no existen investigaciones relacionadas con la enfermedad de Pompe en el país, tampoco sobre el tratamiento que se utiliza contra dicha enfermedad. Esta investigación corresponde a la primera que trate, por una pequeña parte, sobre la enfermedad y en mayor grado sobre el tratamiento que se le aplica. De esta manera, es una gran herramienta para los profesionales de la salud y para las personas que padecen la enfermedad o que podrían padecerla en el futuro.

Los antecedentes de este tipo de estudios son más frecuentes en países europeos o asiáticos, principalmente; la información disponible es más debido a una mayor incidencia de aparición de la enfermedad en estos lugares. Estos estudios muestran tanto la condición clínica que se presenta antes y después del tratamiento, destacando tanto los resultados positivos y negativos en ambos grupos de pacientes, como la seguridad del tratamiento en la administración de los pacientes.

La enfermedad de Pompe corresponde a una enfermedad genética rara que ocurre en uno entre 40 000 o 60 000 personas a nivel mundial. Es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por deficiencia de una enzima lisosomal llamada: glucosidasa- α ácida y genera complicaciones musculares debido a la acumulación de glucógeno. Esta patología puede presentarse al nacer (forma infantil) o puede desarrollarse al pasar los años (forma de inicio tardío).

La forma infantil se caracteriza por la aparición de complicaciones al momento de nacer a nivel muscular, respiratorio y principalmente cardíaco; este último síntoma es el que pone en mayor peligro la vida de estos pacientes. En cuanto a la forma de inicio tardío, los síntomas aparecen de forma progresiva con el pasar los años; en algunas ocasiones pueden aparecer en la juventud y en otros casos en la adultez. Las complicaciones que se presentan especialmente son musculares y respiratorias; las funciones cardíacas no se encuentran afectadas.

El Myozyme corresponde al medicamento que se encuentra actualmente aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Pompe. Este se genera a partir de la técnica del ADN recombinante, en la que una enzima artificial realiza la actividad de la enzima humana. Este tratamiento actúa aumentando la actividad de la enzima lisosomal para disminuir la cantidad de glucógeno acumulado en los músculos e incrementar las funciones afectadas por la enfermedad.

Esta investigación analiza la efectividad del tratamiento en pacientes con la forma infantil y con la forma de aparición tardía de la enfermedad y además, estudia los efectos del medicamento en las funciones que se encuentran afectadas por la enfermedad. Las respuestas que presentan los pacientes, así como las características que presentan, pueden ayudar a determinar el éxito del tratamiento.

De acuerdo con ciertos estudios, se ha visto que pacientes con la forma infantil presentan respuestas positivas al recibir el tratamiento. Estos mejoran las condiciones musculares al poder realizar movimientos en distintas partes del cuerpo, como en extremidades superiores e inferiores; así como actividades sencillas, como ponerse de pie y sentarse. De la misma manera sucede con las funciones respiratorias pues se presenta una mayor capacidad respiratoria, mientras que la función cardíaca es la que muestra mayor rehabilitación.

Resultados similares se presentan en pacientes con la forma de inicio tardío, como los síntomas son progresivos, los resultados terapéuticos son positivos. Las funciones musculares manifiestan una mejoría debido al aumento del movimiento en ciertas partes del cuerpo y la capacidad de realizar ejercicios físicos. Las funciones respiratorias también presentan resultados positivos debido a la disminución de la fatiga y de la asistencia respiratoria.

Sin embargo, no en todos los casos se presentan respuestas satisfactorias en los pacientes que reciben el tratamiento; aspectos como el momento de diagnóstico de la enfermedad, el estado

de la enfermedad y las características genéticas de los pacientes, en ambas formas, influyen en el éxito del tratamiento, lo que produce resultados diferentes y en algunas ocasiones nulos para algunos pacientes.

Por otro lado, también se examina la seguridad del medicamento durante y después de la administración por medio de la información brindada en los casos. Este aspecto se determina a través de la aparición de reacciones adversas y las complicaciones que genera a los pacientes que reciben el tratamiento. Así, se investiga el seguimiento que se les ofrece en estos casos y las respuestas que presentan luego de un cuidado adecuado y eficiente ante estas reacciones.

La mayoría de las reacciones adversas que se generan están relacionadas con la infusión del medicamento, generalmente son leves y pueden ser tratadas por medio de medicación después de la infusión, o bien, antes de esta si ocurren frecuentemente. También, pueden aparecer reacciones de mayor intensidad, no obstante, ocurren con menos frecuencia y el tratamiento adecuado permite su control.

En este mismo aspecto, se estudia el pronóstico clínico de los pacientes a quienes se les administra el medicamento. En este punto se analizan los resultados generales de los pacientes después de haber recibido el tratamiento, la evolución de los síntomas, complicaciones y el estado de la enfermedad a lo largo del proceso. De esta manera, se evalúa el éxito del medicamento en todos los pacientes que lo reciben.

El pronóstico clínico de los pacientes que reciben el medicamento suele ser positivo luego de varias infusiones con el pasar los años y la seguridad del medicamento también permite una buena condición clínica en los pacientes. En el caso de pacientes que no muestran un buen pronóstico, se debe principalmente a las condiciones de la enfermedad, es decir, su estado no permite una buena actividad del medicamento.

A través del estudio se llegan a diferentes conclusiones que ayudan a entender de mejor manera el papel del medicamento en el tratamiento de la enfermedad de Pompe, además de sus efectos en la eficacia, seguridad y pronóstico clínico de los pacientes. Asimismo, se plantean recomendaciones sobre el tratamiento en ambas formas de la enfermedad, por ejemplo, algunos factores a tomar en cuenta para que los resultados del tratamiento sean exitosos y formas para evitar eventos adversos que puedan afectar la respuesta terapéutica.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En diciembre del año 2016, el periódico La Nación publicó un artículo en el que menciona que la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) confirma el rechazo de entregar un medicamento llamado Myozyme a las únicas dos personas que padecen la rara enfermedad de Pompe. Según el texto, las razones por las que la CCSS rechaza la entrega del medicamento a estos pacientes radican en que este no cuenta con eficacia probada, no posee propiedades curativas y además, puede resultar riesgoso para la seguridad de los pacientes (Vizcaíno y Chinchilla, 2016).

Por medio de estas razones, la entidad justifica la posición de no facilitar el medicamento a estas personas que padecen la enfermedad. De acuerdo con el artículo, quienes sufren este padecimiento son dos hermanas de 40 y 42 años y han intentado que esta institución les suministre Myozyme desde el 2014, incluso con la ayuda de otros organismos como la Defensoría de los Habitantes bajo la presentación de un recurso de amparo. Sin embargo, ante la ayuda de estas instituciones, la CCSS mantiene la negativa de administrar este medicamento.

La enfermedad de Pompe (EP) es una enfermedad que afecta a una cantidad muy limitada de personas, principalmente a recién nacidos, y su expectativa de vida es pequeña si no se trata adecuadamente. También, puede aparecer tardíamente en la población juvenil y adulta, afecta de la misma manera y requiere del tratamiento indicado para su recuperación. En ambas formas puede afectar las funciones musculares y respiratorias, aunque en grados diferentes; en pacientes recién nacidos se afecta la función cardíaca (van der Ploeg y Reuser, 2008).

Actualmente, el medicamento que se encuentra indicado para el tratamiento de esta enfermedad es el Myozyme, el cual ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA). Este actúa en los lisosomas disminuyendo el glucógeno acumulado en los músculos esqueléticos y en los músculos de la respiración, permitiendo el funcionamiento normal después de la administración (Genzyme, 2011).

En Costa Rica, como se dijo, existen los casos de dos hermanas que lo padecen. También había otro paciente; sin embargo, este falleció debido a la evolución de la enfermedad. Actualmente estas hermanas se encuentran luchando por obtener el medicamento que puede tratar esta patología,

pero ante las distintas denuncias y recursos impuestos a la CCSS, aún no se les provee (Rodríguez, 2016).

Asimismo, en un comunicado de prensa publicado por la CCSS, además de mencionar que dicho medicamento se encuentra disponible en el país, se asegura que su eficacia y seguridad no está comprobada de acuerdo con la medicina basada en la evidencia. Además agrega que por ser un medicamento que se administra por vía intravenosa, este podría llevar a riesgos leves, moderados y severos, incluso hasta la muerte, los cuales no mostrarían la eficacia del tratamiento (Sancho, 2016).

La institución indica que las pacientes que actualmente padecen de esta enfermedad están recibiendo tratamiento por parte de cuidados paliativos. Así que, a pesar de que dicho medicamento se encuentra en el país y es el que se encuentra aprobado para esta enfermedad a nivel mundial, se puede pensar si los cuidados que están recibiendo en la actualidad estas pacientes tendrán la misma eficacia que si se estuviera administrando el tratamiento que se encuentra avalado.

A pesar de que la institución indique que dicho medicamento genere efectos adversos leves o graves y no muestre eficacia comprobada, se puede cuestionar si es correcto o no que a estas pacientes se les niegue el tratamiento que podría ayudarles a sobrellevar la enfermedad y tener una mejor calidad de vida, y que en vez de eso, reciban cuidados que no son los indicados y que podrían disminuir su condición.

Adicional a estos casos, también se menciona el de un paciente que murió debido a la evolución de la enfermedad. Esto plantearía más interrogantes, por ejemplo, si el paciente estaba recibiendo los mismos cuidados que las pacientes anteriores o no. Esto puede ser un punto clave, ya que podría mostrar la poca efectividad que posee el tratamiento suministrado actualmente, y si se está tratando como otra enfermedad terminal, ¿por qué no recibe el mismo cuidado de cualquier enfermedad terminal?

Esta problemática no se puede limitar a estas pacientes que en este momento sufren de esta enfermedad, a pesar de que su incidencia es mínima, se podría extender a casos que se pueden presentar en el futuro, y no solo en personas adultas, sino también en pacientes recién nacidos que al nacer con esta complicación poseen una expectativa de vida sumamente pequeña si no reciben

el tratamiento adecuado, ¿también se les negará el tratamiento por no tener una eficacia comprobada?

El objetivo principal de los servicios de salud radica en el cuidado de la salud de las personas en el país independientemente de las condiciones que presenten. A pesar de que estas pacientes estén recibiendo cuidados para la enfermedad, no es el adecuado para su condición. El tratamiento correspondiente es parte importante para tratar la enfermedad y como cualquier otra enfermedad debería tratarse de la misma manera.

El estudio de esta enfermedad, así como de su tratamiento, es prácticamente inexistente en el país. Esto puede deberse a la frecuencia de aparición de la enfermedad en el país que no es tan común y de hecho es sumamente reducida. Por ello, todo lo relacionado con la enfermedad se encuentre en información muy limitada, lo que sugiere que no se comprendan las características del tratamiento indicado, se saquen distintas conclusiones y se suministre un tratamiento diferente.

Esto genera un problema a nivel nacional en cuanto al tratamiento, tal vez el más importante para los pacientes que padecen o llegarían a padecer la enfermedad. La falta de estudio del tratamiento generaría consecuencias en estos pacientes, pues los profesionales de la salud se enfrentarían en un terreno totalmente desconocido que podrían desembocar en ideas erróneas sobre la información del medicamento y que este no se administre a estos pacientes. Esto produciría, inevitablemente, el avance de la enfermedad.

Esta información con respecto al tratamiento, se puede estudiar verificando la eficacia que ha tenido el uso del tratamiento en otras partes del mundo al corroborar la efectividad a corto y largo plazo en los pacientes que lo han recibido. Además, es necesario el estudio de la enfermedad en los pacientes, cómo ha sido su progreso y si ha mejorado, al mismo tiempo que se verifique la seguridad durante la administración del tratamiento para demostrar lo que indica la CCSS.

Así, se muestra otra problemática existente en el país: el estudio de esta enfermedad es muy limitada, pues no existen referencias sobre casos que hayan ocurrido. Esto sucede principalmente por la infrecuencia de la enfermedad, por lo que se puede pensar que esta es la razón principal por la que no se le haya dado la atención requerida para estudiarla y nuevamente genera un gran problema para las personas que lo lleguen a padecer.

La limitación de estudios relacionados con la enfermedad podría llevar a que el diagnóstico se retrase por falta de métodos o bien podría diagnosticarse otra enfermedad con síntomas muy parecidos entre sí. Como consecuencia, se daría un decrecimiento gradual en la salud de estas personas, unido a un tratamiento incorrecto que no sería de gran ayuda para tratarlos, y finalmente, un destino más grave, como la muerte.

Ante esta situación que se presenta en el país, que además involucra la salud de estas personas, se genera una serie de preguntas: ¿el medicamento posee seguridad comprobada para el uso en estos pacientes?, ¿cuáles son las ventajas y desventajas que caracterizan a este medicamento?, y lo más importante: ¿cuál es la eficacia terapéutica del Myozyme en pacientes con enfermedad de Pompe?

Objetivo general

Investigar la eficacia y seguridad terapéutica del medicamento Myozyme en pacientes con enfermedad de Pompe.

Objetivos específicos

Examinar la efectividad del medicamento Myozyme en pacientes con enfermedad de Pompe.

Analizar la seguridad que posee el uso de este medicamento en pacientes con esta enfermedad.

Estudiar el pronóstico clínico de los pacientes con enfermedad de Pompe luego de la administración del medicamento.

Justificación

La realización de este trabajo de investigación resulta conveniente puesto que es un tema que no se ha tratado en Costa Rica, ya que al investigar sobre la enfermedad y su tratamiento en otras universidades e instituciones del país, no hay evidencia de material publicado, no existen trabajos de graduación que hablen sobre el tema, ni artículos relacionados con respecto al tratamiento. Por lo tanto, esta investigación sería innovadora en este tema, proponiéndose tal vez

como la primera que se dedique a describir la enfermedad y además a examinar la eficacia del tratamiento para aliviarla.

Esta escasez de información puede ocurrir debido a que corresponde a una enfermedad rara, es decir, que la frecuencia de aparición es reducida, no es una patología que se manifieste en la mayoría de las personas y se trate todos los días. Esto se puede comprobar de acuerdo con lo mencionado por Mellies y Lofaso (2008): “La prevalencia de la enfermedad de Pompe es estimado en una variación entre uno en 40000 y uno en 60000, dependiendo de factores geográficos y étnicos” (p.478).

Por consiguiente, esta escasez de información genera un desconocimiento en el tratamiento de dicha enfermedad, al mismo tiempo que impide conocer mejor el método de curación, de acuerdo con sus características y propiedades farmacológicas; y por lo tanto, imposibilita una buena recuperación en los pacientes afectados. Así que realizar esta investigación aportaría conocimiento relativo a la enfermedad, debido a la falta de información en el país como consecuencia de su rareza.

Este trabajo puede beneficiar, en primera instancia, a profesionales de salud que quieran estudiar sobre esta enfermedad, ya que puede aprovecharse como una referencia científica y una fuente de información sobre las características generales de la enfermedad, incluyendo su etiología y sintomatología; el tratamiento, y lo más importante, las características farmacológicas más significativas que lo rodean.

Uno de los profesionales de la salud que se verían beneficiados por este trabajo serían los médicos, principalmente porque sería una buena referencia para el diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico es un aspecto importante en esta patología, ya que los síntomas que se presentan tienden a confundirse con otras enfermedades similares que afectan su diagnóstico (Chan, Desai, Kazi, Corey, Austin, Hobson-Webb *et al*, 2017).

Por ello, este estudio ayudaría a que estos profesionales puedan detectar de manera más oportuna esta enfermedad y que las personas se vean más beneficiadas por el tratamiento a utilizar. Como lo indica Dubrovsky, Corderi, Karasarides y Tararuto (2013), la enfermedad de Pompe suele ser diagnosticada erróneamente como otros desórdenes neuromusculares más comunes, lo que ocasiona un retraso en su diagnóstico definitivo.

El retraso en el diagnóstico puede extenderse por años y genera consecuencias graves en las personas que lo padecen, produciéndose una disminución en las funciones musculares y respiratorias, lo que desemboca en la dependencia del uso de la silla de ruedas y de soporte respiratorio (Dubrovsky *et al*, 2012). Además, este atraso en el diagnóstico impide que se inicie el tratamiento adecuado, aumentando la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad (Bravo-Oro, de la Fuente-Cortez, Molina-García, Romero-Díaz, Rodríguez-Leyva, Esmer-Sánchez *et al*, 2013).

En primer lugar, el principal profesional de la salud que se beneficiará sería el farmacéutico, al exponer en el trabajo las características del tratamiento indicado para esta enfermedad. Este documento servirá como una fuente de información que engloba las propiedades farmacológicas, la seguridad del medicamento y la manera de administrarlo dependiendo del tipo de paciente afectado por la patología.

Por su parte, permitirá al farmacéutico conocer las diferencias en los resultados que existen al administrar el medicamento en pacientes infantiles, jóvenes y adultos o el momento de administración de acuerdo con la aparición de la enfermedad, así como según la evolución en los pacientes, ya que los resultados terapéuticos pueden ser diferentes (Lim *et al*, 2014).

En segunda instancia, beneficiará a los pacientes que padecen la enfermedad y a sus familiares, al poder manifestarse en cualquier momento de la vida. Como lo explican Van der Ploeg y Reuser (2008), los síntomas de la enfermedad de Pompe pueden aparecer a cualquier edad desde la niñez, la adolescencia hasta la adultez. En la niñez muestra los síntomas más peligrosos y no tienen una expectativa de vida muy alta, mientras que en los adultos comienza a manifestarse al presentarse dificultades a realizar algún tipo de actividad.

Como se mencionó anteriormente, este trabajo apoyará también a las familias de las personas afectadas, puesto que podría servir como una referencia informativa para quienes no lo padecen o que podrían llegar a padecerlo debido a su espontaneidad de aparición, en cualquier momento de la vida (Bravo *et al*, 2013). Adicionalmente, los familiares pueden recibir consejo genético para detectar la posibilidad de aparición de la enfermedad y para que puedan entenderla mejor (Taglia, Picillo, D'Ambrosio, Cecio, Viggiano y Politano, 2011).

A pesar de que la enfermedad de Pompe afecta a una cantidad muy limitada de personas, es un problema real que les impide tener calidad de vida. La información que se recopile en la

investigación no solo brindará ayuda a las personas que lo padecen, sino también a tomar las medidas adecuadas para su tratamiento. Además, puede ayudar en casos de pacientes que podrían aparecer en el futuro.

En tercera instancia, esta investigación favorecerá a instituciones académicas y universidades nacionales e internacionales, como un recurso de información que puede interesar tanto a estudiantes y a profesores que deseen conocer más sobre el tema. De igual manera, serviría de apoyo para aquellas personas que deseen profundizar más sobre el tema o desarrollar más sobre las ideas planteadas en esta investigación.

Esta enfermedad no presenta problemáticas solo a nivel nacional, sino que también se extiende a nivel mundial, pues una variedad de personas se encuentran afectadas por esta patología. Del mismo modo, la investigación no se limitaría a nivel nacional, por lo que también pretende ser un apoyo en casos que ocurren o podrían ocurrir mundialmente y al no darse en una cantidad extensa de personas, puede ser un beneficio para todos aquellos perjudicados.

Como lo exponen Van der Ploeg y Reuser (2008): “La enfermedad de Pompe tiene una frecuencia estimada de uno en 40000 afroamericanos, uno en 50000 en la población china, uno en 40000 en la población holandesa y uno en 146000 en la población australiana” (p. 1342). De esta manera, se puede observar que cualquier ser humano puede padecer la enfermedad, con una frecuencia distinta, pero con la misma gravedad.

Por un lado, mediante el desarrollo de la investigación, se pretende llenar el vacío en el conocimiento que existe sobre la enfermedad y su tratamiento, debido a que en el país no existe información al respecto. Por otro lado, de acuerdo con el caso que existe en el país y la posición que presenta la institución con respecto al tratamiento, la información que se obtenga en la investigación aspira a que se pueda entender más de las características del medicamento, para que de esta manera se pueda revisar más profundamente la decisión y los datos que toma en cuenta la CCSS para defender su posición.

Adicionalmente, la investigación permitirá explorar exhaustivamente el tratamiento empleado para esta patología, así como los efectos que posee su uso en las distintas formas de presentación de la enfermedad, por lo que proporcionará un panorama amplio sobre las

implicaciones en el uso de este tratamiento para las personas afectadas y finalmente, sobre la toma de medidas necesarias en casos futuros (Chien, Hwu y Lee, 2013).

La metodología de esta investigación radica en la revisión de casos en que se ha utilizado el tratamiento para esta enfermedad, el Myozyme, para identificar de manera adecuada sus características y los resultados que ha tenido su empleo en las personas. La metodología empleada puede exponer una manera un tanto diferente en la recolección de material para identificar un tema en común, para que así se pueda llegar a una conclusión final con bases comprobadas.

Antecedentes

En la recolección de antecedentes para la investigación, a nivel nacional, se realizaron búsquedas de información en bases de universidades nacionales, como en la Universidad de Iberoamérica, la Universidad Internacional de las Américas, la Universidad Hispanoamericana y la Universidad de Costa Rica. Adicionalmente, se le solicitó información a la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social de la Caja Costarricense del Seguro Social. Mientras que a nivel internacional, se utilizó las bases de datos de revistas electrónicas para la búsqueda de información.

A nivel nacional, no se encontró algún tipo de investigación que se haya realizado al respecto de la enfermedad o del tratamiento, por lo que la presente investigación no incluye antecedentes nacionales de ningún tipo, por lo que podría ser la primera en tratar este tema. A nivel internacional, se encontró una buena cantidad de artículos de distintas partes del mundo relacionados con el tema de la investigación. Por lo tanto, se incluyen alrededor de 12 antecedentes internacionales de los encontrados en las bases de datos.

Case, Koeberl, Young, Bali, DeArme y Kishnani (2008) en su trabajo "*Improvement with ongoing Enzyme Replacement Therapy in advanced late-onset Pompe disease: A case study*", en Estados Unidos, investigaron el uso de la terapia de reemplazo enzimático por medio del Myozyme en una mujer de 63 años con enfermedad de Pompe de aparición tardía. A la paciente se le administró el medicamento a partir de los 61 años sin interrupción y más tarde, para estudiar el progreso de la enfermedad después de la terapia, se realizaron estudios en fibroblastos en la piel, así como estudios en músculos y orina.

Se observó que la paciente mejoró su función respiratoria y tuvo una ganancia en sus habilidades motoras, lo cual le permitió que tuviera la habilidad de caminar de nuevo sin la

necesidad de algún dispositivo de apoyo, además de subir escaleras y la suspensión de respiración asistida después de 2 años con tratamiento. Este caso corresponde al primer paciente que se recupera notablemente después de la administración de este medicamento (Case *et al*, 2008).

El peso de la paciente era bastante, por lo que era considerada obesa; después de la administración del medicamento, la paciente toleraba más el ejercicio y logró bajar unos cuantos kilos durante el tratamiento. Los investigadores concluyen que junto con el tratamiento, una rutina de ejercicios adecuados para la paciente, una buena alimentación y una mejor calidad de vida se incrementa el éxito del tratamiento con el Myozyme en la recuperación de la enfermedad y recomiendan dar seguimiento a estos pacientes para comprender el impacto y el potencial uso (Case *et al*, 2008).

Este estudio es de gran utilidad para el trabajo, ya que muestra las características que presenta este tratamiento en personas adultas de edad avanzada. Además, exponen las ventajas de la terapia conjunta de este tratamiento, en este paciente en particular, con el ejercicio y el cambio en el estilo de vida para una buena recuperación de la enfermedad. Por su parte, es importante ya que describen el primer caso exitoso de un adulto bajo esta terapia con esta enfermedad.

En el caso de Vielhaber, Brejova, Debska-Vielhaber, Kaufmann, Feistner, Schoenfeld *et al* (2011), en el estudio: “24-Month results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy”, en Alemania, realizaron un estudio con dos pacientes que padecían la enfermedad de Pompe de aparición tardía. A estos se les administró Myozyme en un período de 24 meses, además se analizaron distintos parámetros clínicos y funcionales durante este período para determinar las características del tratamiento a largo plazo con este medicamento.

Los resultados de la investigación demostraron que durante el tratamiento con Myozyme, los pacientes manifestaron una mejora en sus funciones físicas, un aumento en la masa muscular así como en su fuerza muscular, y también mejoraron su función pulmonar, pues no requirieron asistencia ventilatoria. El estudio concluye que el tratamiento mejora las funciones musculares y respiratorias de estos pacientes alrededor de los 18 meses, además muestra un incremento en la funcionalidad y la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo (Vielhaber *et al*, 2011).

La importancia de este estudio para la investigación radica, por un lado, en que presenta los resultados positivos en las funciones motoras y respiratorias, en pacientes adultos, durante el

tratamiento con este medicamento. Por otro lado, muestra cómo la calidad de vida de estas personas aumenta, ya que se facilita la ejecución de actividades básicas a largo plazo.

Otro estudio realizado por Papadimas, Terzis, Methenitis, Spengos, Papadopoulos, Vassilopoulou *et al* (2011), llamado: “*Body composition analysis in late-onset Pompe disease*”, en Grecia, investigó la composición del cuerpo antes y después de recibir terapia de reemplazo enzimático en pacientes con enfermedad de Pompe. Para esto, se determinó la densidad mineral total ósea y del cuello femoral, la grasa corporal y el índice de masa corporal.

La prueba fue llevada a cabo en nueve pacientes diagnosticados con esta enfermedad y se encontró que en ciertos pacientes hubo disminución de la densidad mineral del cuello femoral, mientras que en todos los pacientes hubo un aumento en el tejido graso, en otros pacientes se encontró que el índice de masa corporal era alta y la grasa corporal no cambió. Los resultados mostraron que los efectos de esta terapia son muy limitados a corto y largo plazo en estos aspectos, ya que los cambios presentados fueron mínimos (Papadimas *et al*, 2011a).

La publicación concluye que, a pesar de que el medicamento trate la debilidad muscular y las funciones respiratorias en estos pacientes, hay aspectos que no se han estudiado aún y son parte importante de esta enfermedad, los cuales pueden tener un efecto en la progresión de la salud del paciente y pueden servir como puntos de análisis para el tratamiento y la prevención de la progresión de la enfermedad de Pompe. Por otro lado, indican que se necesitan más estudios para entender el metabolismo de estos pacientes (Papadimas *et al*, 2011a).

Este artículo es de gran importancia ya que trata otro tipo de análisis que se le realiza a la enfermedad, como la masa y grasa corporal, para obtener datos importantes que pueden ser pertinentes para el tratamiento y el diagnóstico de la enfermedad. Este artículo muestra un enfoque diferente de las características de este tratamiento, lo que se convierte parte importante en la investigación de dicho tratamiento.

En una investigación por Papadimas, Spengos, Konstantinopoulou, Vassulopoulou, Vontzalidis, Papadopoulos *et al* (2011), llamado: “*Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement therapy*”, de Grecia, estudiaron el efecto del tratamiento con Myozyme en los primeros pacientes adultos diagnosticados

con enfermedad de Pompe. Esto se realizó por medio de la administración del medicamento por un período de 6 a 38 meses y se analizaron parámetros funcionales y clínicos al mismo tiempo.

Los resultados de la investigación demuestran que en 4 de los 5 pacientes tratados con esta terapia mostraron una gran mejoría en la fuerza muscular y en sus funciones respiratorias y pudieron realizar actividades diarias sin asistencia requerida. Sin embargo, en cada paciente ha habido algunas diferencias en ciertos síntomas, ya que algunos muestran una buena recuperación, mientras que otros más bien se agravan más. Una paciente suspendió el tratamiento después de un año al no ver mejoría alguna en sus síntomas (Papadimas *et al*, 2011b).

Los científicos concluyeron que los efectos clínicos de la terapia de reemplazo enzimático tiene la capacidad de mejorar el estilo de vida de los pacientes que padecen esta patología. Sin embargo, la diferencia en la recuperación de los síntomas puede responder a la etapa en la que se encuentra la enfermedad en el paciente, es decir, los resultados pueden ser negativos si la enfermedad se encuentra en un estado muy avanzado. También, destacan que estas diferencias en la curación no se encuentran relacionadas con el genotipo o fenotipo de la enfermedad (Papadimas *et al*, 2011b).

Este estudio es importante para la investigación, ya que manifiesta cómo el tratamiento puede ser de gran ayuda para ciertos pacientes adultos, pero no para otros debido a las diferencias encontradas en las pruebas realizadas a estos pacientes. Además, mencionan un aspecto importante de la enfermedad: la etapa de la enfermedad es determinante para ver si el tratamiento va a ser beneficioso o no.

Un estudio publicado por Orlikowski, Pellegrini, Prigent, Laforêt, Carlier, Carlier *et al* (2011), denominado: “*Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease*”, en Francia, examinaron las funciones musculares y respiratorias después de la terapia de reemplazo enzimático en 5 pacientes que presentan un estado avanzado a muy severo de esta enfermedad por un período de 12 meses.

Durante el lapso de este tratamiento, los resultados revelaron que los pacientes que las funciones respiratorias no se deterioraron, únicamente en dos pacientes pudo ser posible la suspensión de la respiración asistida. Las habilidades motoras incrementaron en algunos pacientes,

así como la fuerza muscular; hubo mejoría en la fatiga, se cansaban menos y hubo diferencias en la pérdida y ganancia de peso entre pacientes (Orlikowski *et al*, 2011).

Este trabajo concluye que la administración del medicamento en la terapia de reemplazo enzimático, mejora los parámetros musculares y respiratorios de esta enfermedad, aunque los pacientes se encuentren en una etapa muy severa de la enfermedad a un nivel individual. Además, pudo manifestarse un aumento en la calidad de vida de las personas afectadas, al aumentar la fuerza muscular y tener la habilidad de poder caminar, a pesar de que esto no ocurriera en todos los pacientes (Orlikowski *et al*, 2011).

La importancia de este trabajo radica en que a pesar de que el paciente se encuentre en un estado muy avanzado de la enfermedad respiratoria, el uso del tratamiento exhibe buenos beneficios para estos pacientes, al mejorar las funciones respiratorias y musculares, siguiendo la tendencia de que no todos se beneficien de la terapia.

Spiridigliozzi, Heller, Case, Jones y Kishnani (2012) en su estudio: “*Early cognitive development in children with infantile Pompe disease*”, en Estados Unidos, investigaron el desarrollo cognitivo temprano de pacientes con la forma infantil de la enfermedad de Pompe después de su administración de la terapia de recombinación enzimática por un período de 52 semanas en edades de 6 meses o menos.

Se administró el medicamento Myozyme a 17 pacientes infantiles con esta enfermedad y se analizó su evolución cognitiva y su capacidad muscular durante el tratamiento. Los resultados mostraron dos grupos en la totalidad de pacientes, un grupo que respondió muy bien al tratamiento y otro grupo no. En cuanto a sus habilidades cognitivas, el grupo que respondió bien a la terapia no mostró un cambio significativo a como se encontraban antes de la administración, no así para el otro grupo (Spiridigliozzi *et al*, 2012a).

Los autores del artículo concluyeron que el desarrollo cognitivo temprano de los pacientes con esta enfermedad no tiene algún tipo de correlación luego de administrarse este tratamiento, es decir, no muestran algún tipo de cambio durante y después del tratamiento. Mientras que los resultados del grupo que no respondió bien al tratamiento, tuvieron más deficiencias en comparación al otro grupo, aunque no fueran tan significativas (Spiridigliozzi *et al*, 2012a).

Esta investigación es de gran utilidad ya que explora un campo diferente en la etiología de esta enfermedad en pacientes infantiles, como el desarrollo cognitivo, y el tratamiento puede ayudar a que este cambie de acuerdo con los pacientes que responden bien y a los que no ante dicho tratamiento.

En un artículo publicado por Nilsson, Samjoo, Hettinga, Koeberl, Zhang, Hawke *et al* (2012), llamado: “*Aerobic trainings as an adjunctive therapy to enzyme replacement Pompe disease*”, llevado a cabo en Canadá y Estados Unidos, investigaron si el ejercicio aeróbico agudo mejora la absorción del Myozyme y si el entrenamiento de resistencia mejora la patología de la enfermedad al combinarse con la terapia de recombinación enzimática, esto por medio de ratones con la enfermedad de Pompe.

Los resultados de la investigación demostraron que la absorción del medicamento no aumenta al combinarse con el ejercicio, al compararlo con solo la administración del Myozyme. Se descubrió que el ejercicio de resistencia aumenta la capacidad aeróbica y normaliza la fuerza de presión y la función motora, con o sin terapia de recombinación enzimática. Además, observaron que el contenido de glucógeno no se reduce después del ejercicio y la terapia (Nilsson *et al*, 2012).

La investigación concluye que el ejercicio de resistencia resulta beneficioso como terapia adyuvante en la enfermedad de Pompe, aunque trabaja por medios diferentes en el tratamiento de la enfermedad que el estudio no pudo concluir. Por lo que se recomienda que junto con el tratamiento de esta enfermedad, se incluya algún tipo de actividad física, ya que mejora sustancialmente la recuperación de la enfermedad (Nilsson *et al*, 2012).

Esta investigación es de gran provecho ya que estudian cómo el ejercicio adecuado beneficia a los pacientes con esta enfermedad, ayuda a mejorar la terapia de reemplazo enzimático por medio del ejercicio aeróbico y ejercicios de resistencia, por lo que deben ser incluidos en un plan que incluyan ambas formas de terapia.

En otro estudio, por parte de Regnery, Kornblum, Hanisch, Vielhaber, Strigl-Pill, Grunert *et al* (2012), nombrado: “*36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under α -glucosidase enzyme replacement therapy*”, llevado a cabo en Alemania, investigaron la evolución de 38 pacientes con enfermedad de Pompe al administrar el medicamento Myozyme

por un período de 36 meses, estudiaron función de los brazos, 10 metros de caminata, subir 4 escalones y capacidades vitales forzadas.

Los resultados de las pruebas mostraron una variabilidad entre los pacientes, algunos mostraron mejoría en las pruebas físicas, los otros pacientes no mejoraron su condición, y otros pacientes abandonaron la investigación en el transcurso de los 36 meses de investigación, lo mismo sucedió con las pruebas de funciones respiratorias, la mayoría de los pacientes mejoraron considerablemente, mientras que otros no mejoraron o abandonaron la prueba (Regnery *et al*, 2012).

Los investigadores concluyen que en un período de 36 meses, el tratamiento de esta enfermedad con el Myozyme, estabiliza el curso crónico de la enfermedad en una cantidad considerable de pacientes, lo que resulta en una terapia adecuada y segura para el tratamiento de esta enfermedad y recomiendan un estudio más extenso para entender más las características de esta terapia (Regnery *et al*, 2012).

Este estudio aporta a la investigación de qué manera el tratamiento con este medicamento puede mejorar las habilidades físicas de las personas, pues muestran grandes avances al pasar los meses; sin embargo, prevalecen las diferencias entre pacientes que responden bien al tratamiento y los que no.

Así también, una investigación realizada en Estados Unidos por Prater, Patel, Buckley, Mandel, Vlodavski, Banugaria *et al* (2013), llamada: “*Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy*”, estudió el impacto de la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en la acumulación del glucógeno lisosomal, el cual se cree que actúa en el daño de tejido y la autofagia, ya que se ha observado que participa en la patogénesis de la enfermedad en pacientes sobrevivientes de la enfermedad de Pompe infantil clásica.

Los resultados de la investigación descubrieron que la respuesta a la terapia varió mucho de un paciente a otro, ya que algunos manifestaron mejoría en la función motora, mientras que otros mostraron más bien un deterioro de esta independiente al momento en que se inició el tratamiento, en el período de 18 meses de terapia. Los pacientes que respondieron bien al tratamiento, iniciaron la terapia más tempranamente (Prater *et al*, 2013).

Como conclusión, los autores indican que la terapia de reemplazo enzimático en estos pacientes no detiene o revierte totalmente las patologías del músculo esquelético que se presentan en la forma infantil de la enfermedad de Pompe. Sin embargo, destacan que los mejores resultados obtenidos en la investigación provinieron de los pacientes que empezaron tempranamente la terapia, lo que es un factor importante en el procedimiento de curación de esta enfermedad (Prater *et al*, 2013).

Esta investigación es de utilidad en la investigación, ya que explora un aspecto diferente en el curso de esta enfermedad durante el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. Por otro lado, muestra que el tratamiento temprano de esta enfermedad en pacientes infantiles puede evitar considerablemente el desarrollo de estas patologías.

Los autores Park, Kim, Shin, Choi y Kim (2015), publicaron un artículo denominado: “*Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up*”, en Corea. Investigaron la eficacia y las reacciones adversas de la terapia de reemplazo enzimático con Myozyme en 5 pacientes coreanos con la forma de aparición tardía de la enfermedad, evaluando la función pulmonar y motora cada 12 semanas, al mismo tiempo que valoraban las reacciones adversas que se presentaban.

Los resultados de la prueba mostraban que las funciones de los músculos y la capacidad respiratoria de los pacientes dependían de la condición inicial de los pacientes luego de las 48 semanas con la terapia. Sin embargo, las funciones generales mostraron una estabilización de la enfermedad en vez de mejorarlas, en comparación a como se muestra en la forma infantil de la patología. Esto puede ser debido a los procesos autofágicos relacionados con el padecimiento (Park *et al*, 2015).

El estudio concluye que el efecto terapéutico de la terapia de reemplazo enzimático se encuentra limitada debido a los procesos autofágicos que ocurren en los músculos esqueléticos en la aparición tardía de la enfermedad; sin embargo, recalcan que un diagnóstico y tratamiento temprano resulta beneficioso en la prevención de futuros deterioros ocasionados por la enfermedad. Los efectos adversos variaron de un paciente a otro, algunos leves y otros graves que implicaron la suspensión del tratamiento (Choi *et al*, 2015).

Este trabajo es uno de los primeros en que estudian la seguridad del medicamento en estos pacientes, mostrando resultados distintos de un paciente a otro. También, recalca cómo el tratamiento más bien estabiliza la enfermedad en vez de mejorarla y cómo un diagnóstico y tratamiento temprano ayudan a mejorar la enfermedad.

En otra investigación por de León-Ojeda, Seiglie-Díaz, García-García, Tápanes-Daumy, Verdencia, Acosta *et al* (2016), llamado: “*Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Pompe*”, en Cuba se estudiaron 4 casos de pacientes con enfermedad de Pompe, 3 de ellos con la forma infantil y uno con la forma juvenil, que fueron tratados con la terapia de reemplazo enzimático. Describieron la evolución clínica de 2 casos y examinaron parámetros bioquímicos y clínicos de ambos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, por una parte, se encontró un aumento en la infiltración miocárdica concéntrica luego de unos meses de tratamiento. Por otro lado, se determinó la infiltración de glucógeno hepático que mejoró en los pacientes que recibieron la terapia de reemplazo enzimático. En estos pacientes no se realizaron pruebas de funciones motoras debido a la falta de métodos aprobados para su realización (de León-Ojeda *et al*, 2016).

Los investigadores concluyen que la terapia de reemplazo enzimático resulta favorable para mejorar los signos de acúmulo de glucógeno en estos pacientes. Además, destacan que algunas pruebas realizadas en estos pacientes no fueron positivas para el diagnóstico, por lo que la realización de pruebas clínicas en conjunto con las manifestaciones bioquímicas resulta indispensables para el diagnóstico de la enfermedad (de León-Ojeda *et al*, 2016).

Este antecedente es de gran provecho para la investigación, ya que nos presenta una forma de determinar cómo el tratamiento actúa en la evolución de la enfermedad de Pompe infantil por medio de diferentes pruebas bioquímicas, principalmente, y otras pruebas clínicas que apoyan los hallazgos encontrados.

En un estudio llevado a cabo por Stepien, Hendriksz, Roberts y Sharma (2016), denominado: “*Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5 years*”, en el Reino Unido, los autores examinaron la evolución de las funciones respiratorias y la movilidad en pacientes con aparición tardía de la enfermedad de Pompe en un período de 5 años.

Los resultados obtenidos por los investigadores mostraron que una porción de los pacientes aumentó la distancia de la prueba de caminata, pero otra porción disminuyó, y el porcentaje de uso de la silla de ruedas aumentó. En las pruebas respiratorias, se observó que las funciones permanecieron estables en la mayoría de los pacientes, un pequeño porcentaje requirieron ventilación asistida durante las pruebas (Stepien *et al*, 2016).

Luego de los resultados obtenidos, los investigadores concluyen que el tratamiento con Myozyme, no se asocia con algún cambio en las pruebas de función motora y respiratoria al final de los 5 años. La terapia muestra una estabilidad en estas funciones; sin embargo, al avanzar el tiempo mostraron una disminución en estas funciones y necesitan ventilación asistida, debido a que no respondieron de manera adecuada al tratamiento (Stepien *et al*, 2016).

Estos estudios resultan relevantes para la investigación, pues exponen las limitaciones al estudiar una cantidad pequeña de pacientes. Esto se debe a lo poco común de la enfermedad, que hace difícil determinar los aspectos de la patología y el tratamiento en los pacientes. Como consecuencia, esto podría llevar a determinar conclusiones delimitadas y la aparición de casos exclusivos en distintos pacientes.

Además, este estudio es uno de los primeros en que se evalúa el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático por un período extenso de tiempo. El estudio proporciona datos relevantes en la mejora de las funciones motoras luego de un período largo, mostrando algunos resultados interesantes.

Proyecciones

Por medio del desarrollo de este trabajo final de graduación, se intenta investigar la información relativa al tratamiento de la enfermedad de Pompe, específicamente con el Myozyme, pero a pesar de que en el país no existe algún tipo de publicación sobre la enfermedad, al mismo tiempo pretende ser también una fuente de información con respecto a la enfermedad. De esta manera, ayudaría tanto a farmacéuticos como a médicos del país a comprender la enfermedad y su tratamiento. Todo esto se lograría publicando un artículo científico que exponga un poco sobre la enfermedad, el tratamiento, sus características y la incidencia que existe en el mundo sobre esta patología. Al mismo tiempo, se espera concienciar a los profesionales de la salud a estudiar e investigar un poco más a fondo sobre las enfermedades raras, por medio de pequeñas charlas, lo que podría tener grandes ventajas a futuro.

CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA

Este capítulo abarcará el marco de referencia en que se tratarán los temas correspondientes a la enfermedad de Pompe. En primera instancia, se hablará sobre la bioquímica del glucógeno, abarcando desde su síntesis y su degradación, las deficiencias que existen al no poder degradarse y llegando a la enfermedad de Pompe en sí.

En esta parte se citan trabajos de autores como Passarge, Kumar y principalmente de Lieberman, el cual brinda el mayor aporte al trabajo por la extensa información relativa a la bioquímica del glucógeno, el cual es una parte muy importante en la enfermedad de Pompe que servirá para entender mejor la enfermedad.

Glucógeno

La enfermedad de Pompe se caracteriza por una deficiencia en el almacenamiento del glucógeno en diferentes tejidos del cuerpo humano. El glucógeno corresponde a un polisacárido ramificado de glucosa que se compone de cadenas de unidades de glucosilo enlazadas por enlaces glucosídicos α -1,4 con ramificaciones con una unión α -1,6 cada 8 a 10 residuos. Las enzimas que intervienen en la síntesis y en la degradación, así como algunas enzimas reguladoras, se encuentran unidas a la superficie de partículas de glucógeno (Lieberman, Marks y Peet, 2013, p. 514).

Este polisacárido se encuentra en varios sitios del organismo humano, como lo exponen Lieberman *et al* (2013): “El glucógeno se encuentra en casi todos los tipos celulares, en los que funciona como reserva de unidades de glucosilo para la generación de trifosfato de adenosina (ATP) a partir de la glucólisis” (p. 514). Es por esto que el glucógeno se encuentra guardado en cualquier tejido que requiera energía, como el músculo esquelético o el hepático principalmente, así como cuando aumenta la demanda de energía.

En el caso del músculo esquelético, el glucógeno se comporta como una fuente de energía muy importante cuando las demandas de ATP son grandes. En otros tejidos donde actúa el glucógeno, este polisacárido se encarga de suministrar energía en casos de emergencia, pues tiene la capacidad de proveer glucosa para poder generar ATP cuando no exista suficiente oxígeno o cuando el flujo sanguíneo se encuentre restringido (Lieberman *et al*, 2013, p. 514).

En el hígado, el glucógeno realiza una gran variedad de funciones en comparación al músculo esquelético, ya que es la fuente inmediata de glucosa para el sustento de las concentraciones sanguíneas en el organismo. Esto ocurre cuando la glucosa dietética va decreciendo o en casos en que el ejercicio aumenta el consumo de glucosa por los músculos, por esta razón el glucógeno se degrada y se desplaza a aquellos lugares con gran demanda de glucosa (Lieberman *et al*, 2013, p. 514).

Síntesis y degradación

Lieberman *et al* (2013) explican que las vías de síntesis y degradación de este polisacárido se encuentran separadas entre sí, debido a que utilizan distintas enzimas en su metabolismo. En la síntesis de glucógeno, esto ocurre a través de la elongación de cadenas polisacáridas de una molécula de glucógeno existente previamente, en donde el extremo reductor se encuentra unido a la glucogenina, una proteína. Esta elongación sucede a partir de la enzima glucógeno sintasa, el cual va agregando residuos de glucosa a extremos no reductores de la cadena, a partir de UDP-glucosa (p. 516).

Más adelante, cuando esta elongación alcanza aproximadamente once residuos de glucosa de largo, una enzima ramificante llega y corta un fragmento de alrededor seis a ocho residuos y luego se reinserta en una unidad glucosilo. Seguidamente, estas cadenas seguirán alargándose hasta que tengan la capacidad de producir dos nuevas ramificaciones, y seguirá hasta formar moléculas bien ramificadas. Estas ramificaciones sirven para aumentar los sitios para la síntesis y degradación, así como optimizar la solubilidad de la molécula (p. 516).

En el caso de la degradación, involucra procesos de fosforólisis, estas reacciones son realizadas por unas enzimas llamadas fosforilasas y se encargan de hacer rupturas en las uniones a partir de un ion fosfato. En el caso de la glucógeno fosforilasa, esta comienza a actuar en el extremo no reductor de la cadena y va cortando residuos glucosilo en el núcleo de glucógeno. Durante este proceso añade fosfato inorgánico a la glucosa, por lo que libera glucosa 1-fosfato (pp. 516-517).

Más tarde, llega una enzima desramificante, este se encarga de remover los cuatro residuos que se encuentran más cerca del punto de ramificación y puede actuar de dos maneras, como transferasa, el cual mueve una unidad de tres residuos de glucosa y lo agrega al extremo de una cadena larga, más adelante, el residuo glucosilo que queda en la ramificación α -1,6 se hidroliza por medio de la otra actividad, amilo-1,6-glucosidasa y, finalmente, se libera la glucosa (p. 517).

Músculo esquelético

En el músculo esquelético, el glucógeno se comporta como una reserva de unidades de glucosilo para poder formar ATP a partir de la glucólisis y la oxidación de glucosa. De esta manera, la necesidad de ATP se genera a partir del Adenosín monofosfato (AMP), el cual indica la falta de ATP y el calcio liberado durante la contracción muscular. Todo esto conlleva a que se dé la degradación de glucógeno (Lieberman *et al*, 2013, p. 518).

Estos autores mencionan que la regulación de la degradación de glucógeno en el músculo esquelético depende de la disponibilidad de ATP para realizar la contracción muscular, para esto, debe responder muy rápidamente a la necesidad de energía, en caso de que se vea disminuida. El glucógeno almacenado en el músculo esquelético se degrada ante la demanda de ATP, esta demanda energética se genera con mayor frecuencia a principio del ejercicio, así como en situaciones de estrés (p. 524).

Lisosomas

Además de ocurrir en el músculo esquelético y en el hígado, el glucógeno también puede degradarse dentro de los lisosomas. Los lisosomas corresponden a vesículas intracelulares rodeadas por una membrana, los cuales se requieren para la digestión celular de moléculas grandes (Passarge, 2009, p. 356). Estos orgánulos intracelulares realizan una gran variedad de funciones y se involucran en la eliminación de material no deseado, recuperación de lesiones, remodelación de tejidos, modificación de tejidos durante el desarrollo y recambio celular (Lieberman *et al*, 2013, p. 161).

Estas organelas se forman a partir de moléculas extracelulares que van a ser degradadas, que entran a la célula por medio de endocitosis mediada por receptores. Al separarse de la membrana después de la endocitosis, se forma una vesícula recubierta. El revestimiento de la vesícula consiste en una red de proteína trimérica llamada clatrina. Más tarde, este revestimiento se desintegra dentro de la célula, formando un endosoma (Passarge, 2009, p. 356).

Los endosomas pueden volver a reciclarse hacia la superficie de la célula, o bien, pueden seguir madurando a medida que van reciclando clatrina, lípidos y otros componentes a la membrana plasmática en forma de vesículas. Al madurarse los endosomas, se van formando en lisosomas al sintetizar y acumular hidrolasas ácidas traídas desde el aparato de Golgi por vesículas recubiertas

por clatrina. Los lisosomas pueden realizar la fagocitosis a partir de los fagosomas, que se forman por bacterias. Estos fagosomas se fusionan con los lisosomas y las enzimas eliminan el contenido (Lieberman *et al*, 2013, pp. 162-163).

Los lisosomas también realizan una actividad llamada autofagia, el cual consiste en un proceso de autoalimentación que ocurre a través de la digestión de organelas disfuncionales y proteínas. Este paso posee un rol importante en el destino de las células, manteniendo el balance metabólico celular y regulando su homeostasia (Ghavami, Shojaei, Yeganeh, Ande, Jangamreddy, Mehrpour *et al*, 2014, p. 26).

En este proceso, los orgánulos deficientes o partículas de glucógeno son rodeados por una membrana derivada de las vesículas del retículo endoplasmático y forma un autofagosoma. Posteriormente, se fusiona con un lisosoma y las enzimas del lisosoma digieren los contenidos del fagolisosoma. Las células que se dañan se recuperan por medio de este proceso para eliminar los componentes perjudicados (Lieberman *et al*, 2013, pp. 163).

Los lisosomas contienen más de 50 enzimas hidrolíticas activas e incluyen hidrolasas ácidas como los glucosidasas, fosfatasas, lipasas, los cuales en conjunto se llaman “enzimas lisosómicas”. Todas estas enzimas son hidrolasas, es decir, cortan amidas, ésteres y otro tipo de uniones a partir de la adición de agua. Algunos de estos compuestos regresan al citosol, por lo que participan en el reciclaje de distintos compuestos celulares (p. 162).

La degradación del glucógeno en los lisosomas ocurre cuando las partículas de glucógeno se rodean de membranas que progresivamente se van uniendo a las membranas de los lisosomas. La degradación de este polisacárido ocurre gracias a la enzima glucosidasa lisosomal, el cual hidroliza el glucógeno para luego formar glucosa (p. 517).

Trastornos del metabolismo de glucógeno

Existe una serie de errores innatos del metabolismo del glucógeno, los cuales generan enfermedades de almacenamiento de este. Estas enfermedades ocurren por una deficiencia hereditaria de las enzimas que participan en la síntesis o degradación del glucógeno. Existe alrededor de una docena de enfermedades relacionadas con ellas, estas reciben un número romano y pueden afectar a los órganos que se encuentren involucrados en el metabolismo del glucógeno (Kumar, Abbas, Fausto y Aster, 2010, pp. 155-156).

Una de estas deficiencias ocurre en los lisosomas con la glucosidasa lisosomal, una enzima que participa en la degradación del glucógeno. La deficiencia en esta enzima produce una acumulación de las moléculas de glucógeno en cuerpos residuales adheridos a la membrana, por lo que interrumpen la función del hígado y de las células musculares (Lieberman *et al*, 2013, p. 517). Además, la acumulación excesiva de glucógeno en los lisosomas causa la destrucción de estas organelas (Pratt y Cornely, 2012).

La insuficiencia de esta enzima produce un trastorno del metabolismo de glucógeno, el cual recibe el nombre de enfermedad del almacenamiento de glucógeno tipo II o Enfermedad de Pompe. Este trastorno afecta a todos los órganos que presentan lisosomas y los síntomas clínicos pueden observarse en la niñez, la juventud y en la adultez dependiendo de la naturaleza de la mutación (Lieberman *et al*, 2013, p. 518).

Enfermedad de Pompe

En esta apartado del marco de referencia se hablará de la enfermedad de Pompe como tal, explicando su descubrimiento y mencionando su historia. Además, se hablará sobre sus características principales, incluyendo sus rasgos genéticos, así como los distintos tipos que existen además de sus principales diferencias. Aquí se exponen trabajos de distintos autores, principalmente los trabajos de Llerena (2016), Gösta (2014) y Diaconu (2012), los cuales ofrecen bastante información que ayuda a entender mejor la enfermedad.

En primer lugar se debe definir la enfermedad, que de acuerdo con Llerena, Nascimento, Oliveira, Dourado, Marrone, Siqueira *et al* (2016):

La enfermedad de Pompe, también conocida como enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II, es una enfermedad de almacenamiento lisosomal raro clasificado como un error innato del metabolismo. Es causado por una deficiencia parcial o total en la actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA), el cual es esencial para la degradación de la glucógeno lisosomal a glucosa. Esta deficiencia causa una progresiva acumulación de glucógeno en las células de varios tejidos, manifestándose en una forma multisistémica, predominantemente en los sistemas esquelético, cardíaco y músculo liso. (p. 167).

Por lo que esta corresponde a una patología en la que el almacenamiento de glucógeno se encuentra aumentado, provocando que los tejidos se saturen de manera que se afecten y se

produzcan distintos efectos que no permiten su debido funcionamiento y, como consecuencia, pueden darse padecimientos en estos tejidos que no permiten una buena calidad de vida.

Historia

La enfermedad de Pompe tiene sus orígenes alrededor del año 1860 cuando el patólogo alemán Rudolf Virchow describió por primera vez las enfermedades por almacenamiento de glucógeno (Gösta, 2014, p. 1). Muchos años después, en 1932, el patólogo holandés Johannes Cassianus Pompe, describió el caso de una enfermedad en un bebé de 7 meses de edad que falleció de hipertrofia idiopática en el corazón, el cual también presentaba debilidad muscular generalizada. Casos similares aparecieron ese mismo año y en años posteriores (Lim, Li y Raben, 2014, p. 1).

En esa época, el patólogo declaró que los síntomas que presentaba el bebé se debían principalmente a un alto contenido de glucógeno vacuolar en casi todos los tejidos del cuerpo. Hasta el año 1954, la enfermedad se clasificó como enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II para demostrar el metabolismo anómalo del glucógeno. Sin embargo, la naturaleza vacuolar de la enfermedad y el aumento de glucógeno anormal seguía sin conocerse (p. 1).

Para el año 1963, el bioquímico belga Henri-Gery Hers encontró la conexión que existe entre los lisosomas, el defecto de una enzima y la enfermedad de Pompe al descubrir una nueva enzima responsable: la maltasa de la hidrólisis del glucógeno a glucosa en un pH ácido, por lo que demostró que dicha enzima se encuentra ausente en estos pacientes (pp. 1-2).

Curiosamente, el bioquímico había trabajado en el laboratorio de Christian de Duve, el cual en 1955 descubrió la existencia de un nuevo grupo de organelas intracelulares llamadas lisosomas. Henri-Gery Hers se dio cuenta que la enzima que descubrió habita en los lisosomas, además de que es la única que degrada el glucógeno que se encuentra en estas organelas (p. 2).

Luego de todos estos estudios y descubrimientos, la explicación de la enfermedad de Pompe se estableció. Posteriormente, se empezó a estudiar la búsqueda de otras enzimas lisosomales ausentes. La enfermedad de Pompe fue la primera enfermedad en un grupo diverso de más de 50 enfermedades por almacenamiento de glucógeno reconocida como tal. A pesar de que la enfermedad llevara tiempo en reconocerse, la terapia para tratar la enfermedad llevó más tiempo (p. 2).

Genética

Esta patología presenta un origen genético en las personas que la padecen, ya que según Mellies y Lofaso (2009): “La enfermedad es un desorden autosómico recesivo, que se manifiesta clínicamente como una enfermedad progresiva neuromuscular y presenta tasas de progresión variadas” (p. 478). De esta manera, se puede observar que los pacientes con este desorden se caracterizan por males genéticos que comprometen los tejidos musculares del cuerpo humano.

Esta enfermedad es producida por una mutación que ocurre en el gen que codifica la α -glucosidasa ácida. Este controla la formación de la enzima α -1,4-glucosidasa responsable en la degradación del glucógeno. Se encuentra localizado en el cromosoma 17, específicamente en 17q25.2-q25.3, y existe una gran cantidad de mutaciones que afectan en diferentes etapas de la producción de la enzima (Gösta, 2014, p. 2).

El patrón de herencia que presenta esta enfermedad es autosómica recesiva, esto quiere decir que ambos padres son portadores sanos del gen mutado. Si tienen un hijo, existe un 25 por ciento de probabilidad de heredar copias dobles del gen mutado, en este caso, el niño hereda la enfermedad. También existe un 50 por ciento de probabilidad en que el niño herede solo una copia del gen, el cual no heredará la enfermedad. Finalmente, existe un 25 por ciento de probabilidad de no heredar una copia del gen, por lo que no tendrá la enfermedad (p. 2).

La deficiencia de la enzima es causada por mutaciones genéticas en ambos alelos del gen. Estas mutaciones pueden ser similares o diferentes; sin embargo, ambos se encuentran dentro del gen que codifica la alfa-glucosidasa ácida. La combinación de las mutaciones e incluso su tipo puede determinar la cantidad residual de la actividad de la enzima en las células y, por lo tanto, la severidad de la enfermedad (Llerena *et al*, 2016, p. 169).

De esta manera, como lo explican Llerena *et al* (2016): “la severidad de la enfermedad y la edad de aparición de los síntomas se encuentran muy relacionadas con el nivel de la actividad residual de la enzima” (p.167). Como resultado, se puede identificar que la forma infantil de la enfermedad se caracteriza por una completa deficiencia de la enzima, mientras que la aparición tardía de la enfermedad, en jóvenes o adultos, se caracteriza por una deficiencia parcial de la enzima.

Actividad de la enzima α -glucosidasa ácida

Esta enfermedad se empieza a caracterizar a partir de que la actividad de la enzima α -glucosidasa ácida desciende y el glucógeno se acumula en los lisosomas. Como consecuencia, ocurre una ruptura de la membrana de los lisosomas, causando una fuga de material hidrolítico hacia el citoplasma de la célula produciendo una discapacidad de la unidad contráctil de los músculos (Llerena *et al*, 2016, p. 167).

Por lo tanto, puede afectar los tejidos de distintos órganos como el del hígado, el corazón, y el músculo esquelético, además de las células del músculo liso del tracto gastrointestinal, vejiga, riñones, las paredes de los vasos sanguíneos y las células endoteliales. Debido a esta deficiencia, puede causar distintos padecimientos en los órganos afectados (van der Ploeg y Reuser, 2008, p. 1346).

Formas de presentación de la enfermedad

Forma infantil

De acuerdo con las presentaciones de la enfermedad, la forma infantil puede presentar dos variedades: la forma clásica, que se caracteriza por la muerte del niño en la infancia y la forma atípica o no clásica, que aparece en pacientes pediátricos con leves señales de miopatía y con leves fallas respiratorias entre los 12 y 18 meses de vida del niño (Diaconu, Grigore y Burlea, 2012, p. 233).

Forma clásica

La forma clásica infantil de la enfermedad se presenta muy pocas veces durante el período prenatal, en cambio, aparece más frecuentemente en período neonatal, en los primeros meses de vida. Esta forma se manifiesta a través de una debilidad muscular pronunciada y los infantes poseen dificultad para alimentarse debido al daño producido en las fibras de los músculos causado por la acumulación de glucógeno (Gösta, 2014, p. 3).

Además de los problemas a nivel muscular, el paciente puede mostrar un retraso en el desarrollo neuromotor, hepatomegalia, cardiomegalia hipertrófica, arreflexia, macroglosia, desórdenes alimenticios y problemas respiratorios. La evolución de estos síntomas ocurre de

manera rápida de acuerdo con la presencia de cardiomegalia e hipertrofia ventricular en los primeros seis meses de vida (Diaconu *et al*, 2012, p. 233).

A medida que van evolucionando los síntomas, los problemas respiratorios van aumentando, al mismo tiempo que van apareciendo síntomas de falla cardíaca debido a que el corazón se agranda y su función se encuentra dañada como resultado de la acumulación de glucógeno. A parte del corazón, el hígado y la lengua también pueden agrandarse. La capacidad de escuchar y los músculos que controlan la deglución se van debilitando progresivamente (Gösta, 2014, p. 3).

Los pacientes que logran sobrevivir el primer año de vida, presentan un aumento de los problemas musculares, al mismo tiempo que aparecen más problemas respiratorios como infecciones debido a la debilidad que presentan los músculos de la respiración y la dificultad de eliminar las flemas por medio de la tos. Sin la terapia adecuada, estos pacientes ocuparán un respirador para sobrevivir y pueden morir de un problema cardíaco al año o a los dos años de vida (Gösta, 2014, p. 3).

Forma no clásica

En la forma atípica o no clásica infantil de la patología, los síntomas aparecen en el transcurso del primer año de vida y se caracteriza por debilidad muscular, lo que conlleva a problemas respiratorios, lo que genera la necesidad de usar un respirador para realizar esta función (Gösta, 2014, p. 3). En comparación a la forma clásica, los problemas cardíacos no son tan considerables, ya que no presenta cambios en la fracción de eyección ventricular (Diaconu *et al*, 2012, p. 233).

La actividad residual enzimática en estos pacientes es muy pequeña; sin embargo, esta pequeña diferencia cambia el curso clínico de la enfermedad, diferenciándolo de la forma clásica (Diaconu *et al*, 2012, p. 233). De acuerdo con la sintomatología de esta forma de la enfermedad, es frecuente que el diagnóstico se confunda con la distrofia muscular. De igual manera a la forma clásica, si no se trata con la terapia adecuada, estos pacientes pueden morir por problemas respiratorios (Gösta, 2014, p. 3).

Forma de aparición tardía

La forma de aparición tardía de la enfermedad de Pompe se identifica por presentarse en cualquier momento de la vida de un paciente, desde la juventud hasta la adultez. Se manifiesta frecuentemente alrededor de los veinte a treinta años y se caracteriza por un debilitamiento progresivo de los músculos, afectando también la musculatura respiratoria, causando problemas respiratorios (Gösta, 2014, pp. 3-4).

La progresión y la extensión de la enfermedad hacia los distintos órganos puede resultar en daños motores irreversibles (Llenera *et al*, 2016, p. 167). Además, posee una actividad residual enzimática, así como una heterogeneidad mayor en comparación con la forma infantil de la enfermedad de Pompe (Byrne, Kishnani, Case, Merlini, Müeller-Felber, Prasad *et al*, 2011, pp. 1-2).

Esta disminución progresiva de la actividad muscular puede desencadenar en el paciente síntomas como fatiga, calambres y dolores en los músculos, presentando una motilidad anormal con dificultades para caminar. La fatiga muscular es más acentuada a nivel proximal que distal y aparece principalmente en la cintura pélvica y en los músculos aductores (Diaconu *et al*, 2012, p. 233). Como consecuencia, se les dificulta ponerse de pie, caminar y correr. Finalmente, terminan usando una silla de ruedas para su movilización (Gösta, 2014, p. 4).

En el caso de los problemas respiratorios, Gösta expone: “Los síntomas en la musculatura respiratoria pueden presentarse antes y en mayor proporción que en otros músculos. Esto puede complicar a estos pacientes para respirar cuando duermen boca arriba, lo que conlleva a dificultades respiratorias, especialmente en la noche” (p. 4). Esto lleva a padecer complicaciones graves en estos pacientes, a parte de esto, también se puede presentar signos de disnea, apnea del sueño e hipoventilación nocturna (Diaconu *et al*, 2012, p. 233).

La suspensión de la respiración durante el sueño, la apnea del sueño puede llevar a que el paciente sufra de dolores de cabeza matutinos, así como cansancio durante el transcurso del día, así como falta de aire durante el esfuerzo. Al igual que la forma infantil, pueden desarrollar infecciones y les cuesta trabajo eliminar las flemas por medio de la tos, adicionalmente, la falla respiratoria corresponde a la principal causa de muerte en estos pacientes (Gösta, 2014, p. 4).

En cuanto a problemas cardíacos, estos pacientes no se encuentran muy afectados, ya que aún presentan actividad residual de la enzima. Sin embargo, cuando la vida del paciente se amplía, gracias a la terapia enzimática, algunos problemas cardíacos pueden aparecer. Adicionalmente, el depósito de glucógeno en las paredes de los vasos sanguíneos puede generar aneurismas, así como un aumento en el riesgo de sangrado en la aorta o en los vasos sanguíneos del cerebro (Gösta, 2014, p. 4). Las aneurismas generadas, corresponden a la segunda causa de muerte por esta enfermedad (Diaconu *et al*, 2012, p. 234).

Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad depende principalmente de los signos que presenten los pacientes, ya que pueden variar de un paciente a otro. Se toma en cuenta su naturaleza inespecífica y la aparición de la enfermedad, porque los síntomas son diferentes dependiendo de la edad del paciente (Diaconu *et al*, 2012, p. 234). Se toma en cuenta otras enfermedades que pueden confundirse con la enfermedad, por lo que es necesario realizar diagnósticos diferenciales y así descartar otras patologías (Gösta, 2014, p. 4). Con respecto a Gösta (2014):

En el caso de una sospecha de la forma infantil, se toma en cuenta los signos característicos de esta enfermedad, y descartar posibles síntomas ajenos a la enfermedad. Los síntomas característicos de esta patología corresponden al agrandamiento del corazón y la debilidad muscular severa, que conlleva a fallas respiratorias severas. Para las formas tardías, se caracterizan por un progresivo debilitamiento muscular que de la misma manera, produce fallas respiratorias. Frecuentemente, estos síntomas llevan a concluir un diagnóstico, sin embargo, estos síntomas suelen confundirse con otras enfermedades que poseen signos muy parecidos. Es por esto que es necesario realizar pruebas para la enfermedad de Pompe para asegurar el diagnóstico adecuado. Estas pruebas pueden ser biológicas o físicas. El diagnóstico en por medio de las pruebas biológicas se basa en los resultados obtenidos. Una de estas pruebas se realiza por medio de una biopsia muscular, el cual, con frecuencia, puede revelar espacios vacíos, generalmente vacuolas, en las fibras musculares, los cuales pueden generar miopatías (p. 4).

Las pruebas corresponden a una forma fiable de determinar si el paciente padece la enfermedad y así prescindir de otras enfermedades que resultan similares. Al mismo tiempo, estas ayudan a determinar la evolución de la patología y a comprobar el estado en que se encuentra. La

mayoría de estas se pueden realizar en pacientes con la forma infantil y con la forma de aparición tardía.

Este tipo de biopsias también puede ayudar a cuantificar la actividad de la enzima en los fibroblastos (Diaconu *et al*, 2012, p. 234). Se ha observado que estas organelas poseen una gran sensibilidad para poder correlacionar el fenotipo clínico con el grado de deficiencia de la enzima en la enfermedad (van der Ploeg y Reuser, 2008, p. 1344).

Otra evaluación biológica que se realiza se basa en pruebas de sangre para la enzima creatina quinasa (CK) en los músculos, ya que generalmente presentan cantidades grandes. El alto contenido de esta enzima denota que existen daños en los tejidos musculares (Gösta, 2014, p. 4). Asimismo, se puede realizar una prueba médica llamada Manchas de sangre secas en papel filtro. Así se puede detectar fácilmente a los pacientes que poseen esta enfermedad y se basa en un análisis de la actividad de la enzima α -glucosidasa ácida (Llerena *et al*, 2016, pp.168-169).

Esta prueba cuantifica la actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida por medio de gotas de sangre seca en papel filtro. Es un método poco invasivo y consiste en transferir sangre entera a un papel filtro, evitando sangre con aditivos ya que puede interferir con el análisis enzimático (Bodamer y Hung, 2014, p. 84). Si la actividad enzimática es baja y el cuadro clínico es sugerente de la enfermedad, la sospecha diagnóstica es alta y se debe iniciar el manejo de los síntomas de inmediato (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 540).

Si se obtiene un resultado positivo con esta prueba, es recomendable realizar pruebas adicionales para detectar la actividad de la enzima en los leucocitos y fibroblastos, o bien determinar el genotipo de la enzima α -glucosidasa ácida para buscar alrededor de dos mutaciones patogénicas presentes (Llerena *et al*, 2016, p. 169). Esta prueba se realiza usualmente en recién nacidos (van der Ploeg y Reuser, 2008, p. 1344).

Una de las pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico de la enfermedad es una que se realiza en los fibroblastos. Corresponde a un examen estándar de oro debido a que los fibroblastos cultivados de la piel poseen mayor actividad enzimática. Se realiza a partir de una biopsia de piel y se mide la actividad enzimática, además permite determinar entre las formas clásica y tardía de la enfermedad. La desventaja es que los resultados pueden tardar semanas, lo que puede retrasar el inicio o la efectividad del tratamiento (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 540).

En el caso de la enzima creatina quinasa (CK), esta corresponde a una señal muy importante en pacientes con esta enfermedad. De acuerdo con Toscano y Schoser (2013): “Niveles de creatina quinasa están elevados en pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía, y su reducción corresponde a ser un indicador muy útil para el diagnóstico y la respuesta al tratamiento” (pp. 952-953). Por lo tanto, los cambios generados en esta enzima, puede justificar el funcionamiento del tratamiento.

Existen otros exámenes de laboratorio que se relacionan con procesos patológicos y degeneración muscular. Los parámetros que se miden con estos exámenes corresponden a las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Dichas enzimas no poseen relación alguna con la enfermedad de Pompe, pero sus valores alterados pueden predecir un daño a nivel muscular y apoyar un diagnóstico (Winchester, Bali, Bodamer, Caillaud, Christensen, Cooper *et al*, 2008, p. 279; Bodamer y Hung, 2014, p. 84).

Asimismo, se pueden practicar pruebas por medio de la técnica de Western Blot en la que se puede detectar si el paciente se encuentra parcial o totalmente deficiente de esta enzima. La proteína de la enzima alfa-glucosidasa ácida se llama material inmunológico reactivo cruzado (CRIM) debido a que los anticuerpos en contra de la enzima los reconocen en el análisis Western Blot (Al Khallaf, Propst, Geffrard, Botha y Pervaiz, 2013, p. 133).

La mayoría de los pacientes con la enfermedad de Pompe tienen alguna producción residual de la proteína enzimática, estos se denominan CRIM positivos, mientras que aquellos con ausencia total de la proteína son CRIM negativos (Al Khallaf *et al*, 2013). Los pacientes CRIM negativo son más propensos a desarrollar respuestas inmunológicas contra el tratamiento de reemplazo enzimático, en comparación con los pacientes CRIM positivos, los cuales se benefician del tratamiento (Sechi, Dardis y Bembi, 2012, p. 37).

La técnica Western Blot se utiliza en investigaciones para separar e identificar proteínas. Esta práctica se realiza separando una mezcla de proteínas basado en su peso molecular y en su tipo, por medio de electroforesis. Los resultados obtenidos se transfieren a una membrana que produce un tipo de banda para cada proteína, más adelante la membrana se incuba con anticuerpos marcadores específicos de la proteína de interés. Los anticuerpos no unidos se lavan, dejando solo

aquel unido a la proteína de interés, el espesor de la banda corresponde a la cantidad de proteína presente (Mahmood y Yang, 2012, p. 429).

Esta técnica se ha empleado extensamente para determinar la existencia de la proteína enzimática en pacientes diagnosticados con enfermedad de Pompe a partir de fibroblastos de la piel. Esta práctica corresponde a una manera confiable para determinar el material inmunológico de los pacientes (CRIM positivos y CRIM negativos), y así, poder tomar decisiones con respecto a la modulación inmunológica (Bali, Goldstein, Banugaria, Dai, Mackey, Rehder *et al*, 2012, pp. 2-4).

Complementario a estas pruebas, se realizan varias pruebas en el corazón y en los pulmones, y de una electromiografía en los músculos. La electromiografía identifica descargas miotónicas típicas o atípicas en los músculos, potenciales de acción polifásicas de pequeña amplitud o de corta duración, además de identificar las descargas de potencial de fibrilación, así como el afilado positivo (Diaconu *et al*, 2012, 234).

También es importante realizar pruebas genéticas en la etapa prenatal y durante el embarazo para detectar posibles mutaciones que puedan afectar al niño al nacer. Es recomendable ofrecer asesoramiento genético a las familias del paciente afectado para que se encuentren informados (Gösta, 2014, p. 4).

Signos y síntomas

Se pueden observar síntomas físicos en estos pacientes que son de gran ayuda para poder diagnosticar la enfermedad. Estas observaciones se realizan con el objetivo de examinar el sistema muscular y respiratorio. El dolor y la fatiga son los síntomas que más se presentan en estos pacientes, mientras que la debilidad muscular del diafragma ocurre al inicio de la enfermedad, el cual se puede extender a las extremidades o a los músculos axiales (Llerena *et al*, 2016, pp. 167-168).

También existen otros signos que facilitan el diagnóstico de la enfermedad. Estos se presentan principalmente en pacientes asintomáticos o con fatiga muscular. Algunos de los síntomas que presentan estos pacientes pueden ser como la rotación compensatoria del cuerpo al levantarse del suelo, dolor de cabeza matutino, narcolepsia, miopatía con descargas miotónicas paroxísticas (p. 168).

A parte de estos signos físicos, esta enfermedad puede desencadenar otras complicaciones para el paciente afectado. Algunos abarcan arritmias cardíacas asociadas con debilidad muscular esquelética, pérdida o rigidez elástica de la aorta e hipertensión, accidente cerebrovascular idiopático con aneurismas de la arteria cerebral media, además pueden sufrir de escoliosis idiopática y de síndrome de columna rígida (p. 168).

La sintomatología de esta enfermedad comparte muchos rasgos con otras enfermedades, lo que implica realizar diagnósticos diferenciales para descartar otras patologías. Estas enfermedades pueden incluir distrofias musculares, miopatías inflamatorias, miopatías genéticas, miopatías metabólicas, enfermedades de las neuronas motoras y enfermedades de la unión neuromuscular (Llerena *et al*, 2016, p. 168).

Enfermedad de Pompe en Costa Rica

Con respecto a Costa Rica, se ha realizado una descripción clínica y genética de una familia que ha sido diagnosticada con la forma de inicio tardío de la enfermedad de Pompe. Esta se realizó a partir de un paciente que fue diagnosticado con la enfermedad y se realizaron análisis en sus familiares para determinar la incidencia de esta patología en la familia.

El estudio realizado por Torrealba-Acosta, Rodríguez-Roblero, Bogantes-Ledezma, Carazo-Céspedes y Desnuelle (2017) describe la situación de un hombre de 50 años que presentaba una historia clínica de 2 años de disnea, disfagia y debilidad muscular progresiva. Anteriormente, había ingresado a la unidad de cuidados intensivos del hospital por fallas respiratorias asociados con eventos recurrentes de neumonía. Recibió traqueostomía luego de la última visita al hospital.

La historia médica indicaba hipertensión, diabetes mellitus tipo II y dislipidemia. El diagnóstico posible que le indicaron correspondía a una polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante, por lo que estaba recibiendo gamma-globulinas por vía intravenosa. La examinación física presentaba un paciente delgado, totalmente consciente, alerta y con capacidad de seguir órdenes. Sin embargo, a nivel motor presentaba diferencias en la fuerza de los músculos distales y proximales con atrofia muscular en las 4 extremidades (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 2).

Mostraba además descargas repetitivas en el complejo paraespinal a nivel cervical, torácico y lumbar. Adicionalmente, tenía pérdida de reflejos en el bíceps, tríceps, patelar y en tobillo y

refirió alodinia en las plantas de los pies y en las partes distales de ambas piernas y no podía ponerse de pie o caminar. A nivel cardíaco presentaba síntomas normales, mientras que a nivel respiratorio presentaba reducción bilateral de sonidos respiratorios. Mientras que los exámenes de laboratorio mostraron altos niveles de CK y AST (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 2).

Como parte del diagnóstico, no se realizó biopsia muscular en el paciente, en cambio, se realizó la prueba en manchas de sangre secas en donde se confirmó una reducida actividad de la enzima α -glucosidasa ácida. Adicionalmente, se realizaron análisis de la enzima y se pudo determinar dos mutaciones patogénicas presentes en el paciente. Fue dado de alta posteriormente con traqueostomía y soporte ventilatorio continuo, no obstante, seis meses después ingresó de nuevo al hospital y falleció por causa de una falla respiratoria debido a una infección (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, pp. 2-3).

Luego de haber sido diagnosticado con la enfermedad, se inició un estudio en la familia de este paciente. Se realizaron análisis en los hermanos con la prueba de manchas de sangre y la determinación de las mutaciones. Una vez realizados estos análisis, se encontró que dos hermanos presentaron actividad reducida de la enzima y tres hermanos presentaron mutaciones de la enzima (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 3).

Una hermana de 56 años refirió, por un año, debilidad proximal con calambres ocasionales en las extremidades inferiores. Presentaba atrofia muscular leve en músculos temporales, deltoides y muslos; la fuerza muscular era normal, pero presentaba evidente debilidad muscular abdominal; mientras que los reflejos también estaban disminuidos. Los valores de creatina quinasa y aspartato aminotransferasa se encontraban normales. Esta persona mostraba una reducción de la actividad enzimática y, al igual que su hermano, presentaba las mismas mutaciones patogénicas (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 3).

El otro hermano que presentaba una disminución en la actividad enzimática también presentaba las mismas mutaciones en la enzima, mientras que la otra hermana, no presentaba disminución en la actividad enzimática; sin embargo, poseía una misma mutación como en los otros hermanos (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 3).

No se realizaron pruebas en los demás familiares porque no quisieron seguir participando, aunque sí se realizaron pruebas en las hijas de la hermana de 56 años. Se encontró que a pesar de

estar asintomáticas, dos de ellas tenían resultados alterados en la prueba de manchas de sangre secas, mostrando una reducción en la actividad enzimática y ambas poseían una mutación patogénica que había sido identificada en la madre. A pesar de los diagnósticos en estos pacientes, ninguno está recibiendo el tratamiento indicado (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 3).

La mutación presentada en la mayoría de los pacientes de la investigación es la más comúnmente reportada en personas caucásicas con la forma de inicio tardío. Se ha considerado que es una mutación leve y se asocia con un curso leve de la enfermedad con una variabilidad en la disminución de las funciones (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 4).

La segunda mutación más común presentada en la familia es patogénica y está asociada con varias poblaciones africanas y probablemente fue traída por personas afroamericanas a través de intercambio de esclavos. Por lo que es probable que la descendencia europea y africana de las personas estudiadas, corresponden a factores que influyen en las características de la enfermedad (Torrealba-Acosta *et al*, 2017, p. 4).

Tratamiento de reemplazo enzimático

Historia

El tratamiento de esta enfermedad tiene sus raíces alrededor de la década de los 60's cuando esta enfermedad fue la primera en realizar intentos de preparaciones para terapia de reemplazo enzimático, esto a partir de la planta *Aspergillus niger* y de placenta humana, con resultados negativos. Sin embargo, estos intentos ayudaron a entender que la fuente inapropiada de enzima y la dosis incorrecta eran las principales causas de fracaso de esta terapia (van der Ploeg y Reuser, 2008, p. 1347).

Al pasar los años, y luego de varias investigaciones realizadas, surgió el descubrimiento de que la superficie de las células posee receptores que ayudan en el consumo de glucoproteínas extracelulares por medio de la endocitosis. Esto llevo a que la administración de enzimas lisosómicas ausentes a los medios de cultivo de células de pacientes conllevo a la eliminación de productos de almacenamiento (p. 1347).

Por lo que se llegó a replantear la factibilidad de la terapia de reemplazo hormonal para esta enfermedad. Un primer intento se llevó a cabo por medio de la manosa 6-fosfato α -glucosidasa

ácida en cultivos de células musculares esqueléticas, usado como una enzima correctiva a partir de testículos bovinos y orina humana. El consumo efectivo y dirigido a los lisosomas fue seguido por la degradación del glucógeno lisosomal, el cual fue realizado por la manosa 6-fosfato (p. 1347).

Estas pruebas demostraron la importancia de modificar las dosis para poder llegar a los músculos. La administración intravenosa mostró que así llegaban hasta el hígado y al bazo, seguido de una pequeña fracción en el corazón y una cantidad imperceptible en el músculo esquelético. Los investigadores predijeron que era necesario una dosis de decenas de miligramos por kilogramo de peso para poder llegar hasta el objetivo (p. 1347).

Adicional a esta afirmación, otras pruebas demostraron que el uso de la enzima a partir de placenta humana no era la mejor opción ya que no poseía la enzima manosa 6-fosfato, por lo que fue descartada. Como consecuencia, se investigó la manera de obtener esta enzima por medio de otra fuente. Por lo que descubrieron que la clonación del gen de la α -glucosidasa ácida demostró ser el método esencial para la producción de la enzima recombinante humana (rhGAA) en el cultivo celular, además de la leche en animales transgénicos y en células de carbohidratos (pp. 1347-1348).

El gen de la enzima α -glucosidasa ácida se incluyó en la leche de animales transgénicos, mientras que para la producción en las células de carbohidratos el ADN del gen de la enzima fue utilizado. Posteriormente, se realizaron pruebas en animales y se observó que el consumo fue similar en ambos y en dosis altas disminuyeron el depósito de glucógeno lisosomal en corazón, músculo liso, músculo esquelético y en otros órganos (p. 1348).

Las pruebas en humanos empezaron aproximadamente en 1999 con la aplicación de la enzima a partir de la leche de animales transgénicos, más tarde lo cambiaron por la enzima en células de carbohidratos, las pruebas con este tipo de tratamiento iniciaron por el mismo año. Los resultados demostraron tener efecto sobre la hipertrofia cardíaca, además de un efecto sustancial en la supervivencia (p. 1348).

Estos resultados mostraron efectos positivos para estos pacientes, principalmente en niños, ya que tuvieron la posibilidad de ponerse de pie, sentarse y caminar, por lo que esta terapia posee efectos sobre la función muscular. Sin embargo, no todos los pacientes se benefician de la misma manera, pues se obtuvieron resultados diferentes. El momento del tratamiento es crucial en la

curación de estos pacientes, ya que al administrarse más tempranamente, se observan mejores resultados (pp. 1348-1349).

Los resultados de esta terapia han sido prometedores en pacientes que padecen la forma infantil de la enfermedad. No obstante, en otras formas de la enfermedad, especialmente en jóvenes y adultos, esta terapia posee dificultades debido a la mezcla de complicaciones por la deficiencia de la enzima, la dificultad de llegar hasta el músculo, el tiempo necesario para remodelar las fibras musculares y restaurar la función muscular (p. 1349).

Actualmente, la terapia de reemplazo enzimático es el tratamiento principal para la enfermedad de Pompe. Con esta se mejora la función muscular, así como la calidad de vida de estos pacientes, al corregir la función cardíaca, optimiza los músculos afectados y también aumenta la tasa de supervivencia, en comparación con los pacientes que no la reciben.

Aplicación

La terapia se desarrolló principalmente para tratar enfermedades de almacenamiento de glucógeno y como menciona Bailey (2008): “El tratamiento de reemplazo enzimático mueve el tratamiento de estos desórdenes de un manejo sintomático a una intervención terapéutica. El tratamiento de reemplazo enzimático no es una cura sino más bien puede modificar o atenuar el fenotipo de gran manera”. De esta manera, se puede entender que el tratamiento no corresponde a una cura total a la enfermedad, sino más bien como una manera de mejorar una función que se encuentra deficiente.

Pacientes infantiles

En el caso de la forma infantil de la enfermedad, en recién nacidos, esta terapia resulta beneficiosa, especialmente antes de que desarrolle complicaciones respiratorias y cardíacas. Estos pacientes mejoran considerablemente la sintomatología durante el tratamiento, debido a que la función cardíaca se ve beneficiada y no requieren de un respirador a largo plazo. Aparte de estos beneficios, los efectos a largo plazo en otros síntomas que caracterizan a la enfermedad no se conocen totalmente (Gösta, 2014, p. 4).

Así, un punto importante en la terapia en estos pacientes es el inicio del tratamiento, pues si se inicia tempranamente, aumenta la probabilidad de supervivencia y mejoran los síntomas

musculares y respiratorios. Además, las respuestas terapéuticas a estos síntomas bajo el tratamiento dependen de que tan avanzado se encuentre el paciente con respecto a la enfermedad (Mellies y Lofaso, 2008, p. 481).

Pacientes jóvenes y adultos

En pacientes jóvenes y adultos, los efectos de este tratamiento también son de gran beneficio. Al igual que en pacientes infantiles, el tratamiento se inicia en el momento en el que se diagnostica la enfermedad para reducir los efectos a largo plazo de la patología. Al iniciarse en el momento adecuado, es posible que no sea necesario utilizar respirador en el caso de que se presenten problemas respiratorios (Gösta, 2014, p. 4). De la misma manera, el éxito del tratamiento depende de la etapa de la enfermedad en el paciente (Mellies y Lofaso, 2008, p. 481).

El medicamento utilizado en el tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) es el Myozyme. Esta alglucosidasa alfa fue aprobada en el 2006 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en Europa y posteriormente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en los Estados Unidos como el primer tratamiento para la enfermedad de Pompe (Toscano y Schoser, 2013, pp. 951-952). Dicho tratamiento fue aprobado para tratar la enfermedad en pacientes con la forma infantil o con la de aparición tardía (Orlikowski *et al*, 2011, p. 478).

Este medicamento ha mostrado tener efectos prometedores en la supervivencia para la forma infantil clásica de la enfermedad, reduciendo un alto porcentaje de la tasa de mortalidad (Kanters, Hoogenboom-Plug, Rutten-Van, Redekop, van der Ploeg y Hakkaart, 2014, p. 2), además de que previene o atrasa la dependencia de utilizar soporte respiratorio (Orlikowski *et al*, 2011, p. 478) y aumenta significativamente la esperanza de vida y la calidad de vida (Masat, Laforêt, De Antonio, Corre, Perniconi, Taouagh *et al*, 2016, p. 1).

Myozyme

En los párrafos siguientes se hablará sobre las características farmacológicas del Myozyme, información recogida por el laboratorio fabricante (Genzyme). Se menciona su indicación terapéutica, mecanismo de acción, la dosis recomendada, contraindicaciones y efectos adversos en pacientes con la forma infantil y la forma de aparición tardía de la enfermedad, de manera general.

El Myozyme corresponde a un medicamento utilizado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe. Se encuentra indicado en pacientes pediátricos de todas las edades, como en pacientes adultos. El principio activo de este medicamento corresponde a una copia de la enzima α -glucosidasa humana que se produce a partir de la tecnología del ADN recombinante, en este proceso, la enzima se genera por una célula que ha recibido un gen, el ADN, que permite producirla (Genzyme, 2011, p. 2).

Mecanismo de acción, posología y forma farmacéutica.

El mecanismo de acción radica en que la enzima del medicamento ayuda a descomponer el glucógeno y suspende su acumulación anormal en las células. Además, reestablece la actividad de la enzima en los lisosomas por lo que es capaz de estabilizar la función cardíaca y de los músculos esqueléticos. Este producto no actúa a nivel del sistema nervioso central como consecuencia del efecto de la barrera hematoencefálica y el tamaño de la enzima (p. 10).

Como explica Genzyme (2011): “El uso de este medicamento tiene que ser supervisado por un médico especialista en el tratamiento de la enfermedad de Pompe o en enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias” (p. 2), por lo que no es recomendable que personas no entrenadas manipulen el medicamento. La pauta posológica recomendada de este producto corresponde a 20 mg/Kg de peso, cada dos semanas (p. 2).

La forma farmacéutica de este medicamento corresponde a un polvo concentrado para solución para perfusión. Contiene aproximadamente 50 mg de la enzima y se reconstituye en un medio adecuado. Debido a que se administra por infusión intravenosa, este proceso se realiza de manera lenta y se incrementa de manera progresiva, cuidando que no haya signos provocados por la administración (p. 2).

Contraindicaciones

El medicamento se encuentra contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad potencialmente severa con el principio activo o con alguno de los excipientes que componen la forma farmacéutica. Estos pacientes, por una parte, pueden experimentar reacciones anafilácticas durante la perfusión del medicamento; y por otra parte, en la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG a la enzima alglucosidasa alfa (p. 3). De acuerdo con el laboratorio del fabricante, Genzyme (2011):

En los pacientes que experimentan reacciones graves de anafilaxia se recomienda que se suspenda la administración del medicamento y se tomen las medidas adecuadas para revertir la reacción y se recomienda suspender el tratamiento e iniciar el tratamiento adecuado. Las reacciones leves a este medicamento se pueden presentar en cualquier momento de la administración, sin embargo, se pueden tratar fácilmente al administrar tratamiento adecuado, y también se recomienda tener cuidado al administrar de nuevo el medicamento, durante la perfusión (p. 3).

Debido a esto, resulta necesario que la administración del medicamento se lleve a cabo por un profesional de la salud con conocimiento de la enfermedad y del medicamento, especialmente por lo que puede producir, y lo más importante, con conocimiento sobre el control de estas reacciones.

Cuando se presentan valores altos de anticuerpos IgG, se pueden presentar reacciones cutáneas, además de síndrome nefrótico, aunque no ocurre frecuentemente. En estos pacientes se recomienda realizar análisis periódicos en busca de anticuerpos IgG durante su administración. Además, se sugiere la suspensión del medicamento y reiniciarlo nuevamente bajo supervisión clínica adecuada (p. 4).

Adicionalmente, los pacientes que sufren de reacciones de hipersensibilidad pueden tener niveles altos de anticuerpos IgE. Altos niveles de estos anticuerpos indican que los pacientes poseen mayor riesgo de efectos asociados con la perfusión al volver a administrar el medicamento. Como consecuencia, estos pacientes tienen que ser controlados más estrictamente cuando se administra el medicamento. En algunas ocasiones, pacientes con este anticuerpo, la re-exposición

del medicamento ha sido exitosa, con dosis iniciales y velocidad de perfusión más baja, bajo supervisión profesional (p. 4).

Reacciones adversas

Como todo medicamento, además de ser una enzima, produce reacciones adversas que pueden afectar al paciente que lo utiliza. Para esta medicina, estas reacciones se pueden dividir en las que ocurren en pacientes con la forma infantil y las que ocurren en pacientes con la forma de inicio tardío (p. 5).

En pacientes con la forma infantil de la enfermedad, las reacciones adversas que pueden ocurrir son principalmente de magnitud leve a moderada. La mayoría suceden durante la perfusión del medicamento o después de 2 horas de administrado. Los efectos más graves que han ocurrido durante la administración incluyen aparición de urticaria, taquicardia, broncoespasmo, taquipnea, hipertensión, vómitos y disminución de la saturación de oxígeno (pp. 5-6).

Los pacientes con la forma de aparición tardía de la enfermedad, también presentan reacciones de intensidad leve a moderada. En muy pocas ocasiones se presentan reacciones adversas graves, algunas de estas reacciones ocurren por causa de reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE. La mayoría de ellas comprenden presentación de angioedema, malestar torácico, opresión en la garganta, dolor de pecho no cardíaco, taquicardia supraventricular, diarrea, náuseas, vómitos, espasmos musculares, fatiga y presión arterial aumentada (pp. 5-6).

Estos efectos adversos ocurren frecuentemente durante la perfusión del medicamento y persisten unos pocos días luego de su aparición. El tratamiento de estas reacciones se realiza por medio de cambios en la administración, y al mismo tiempo, se emplean fármacos para tratar dichas reacciones y para evitar la aparición recurrente (p. 6).

Características adicionales del tratamiento y la enfermedad

De acuerdo con Llerena *et al* (2016), el logro de la terapia del reemplazo enzimático depende de la etapa en el progreso de la enfermedad y cumple con distintas funciones. Entre estas se incluyen: disminuir, estabilizar o revertir el progreso de la enfermedad; reducir las comorbilidades e incrementar la supervivencia; mejorar la movilidad, preservar la función motora, reducir la necesidad de asistencia para caminar y promover la ganancia motora; aumentar o

mantener la función respiratoria, y así reducir la necesidad de asistencia respiratoria y mejorar o preservar la independencia y calidad de vida del paciente (p. 169).

Estos autores también mencionan algunas instrucciones prácticas antes de iniciar el tratamiento, principalmente para que se aplique de manera correcta. Estos pasos engloban la necesidad de emplear el primer tratamiento en un hospital de referencia para que en el caso de que se presente una reacción adversa, sea intervenida rápidamente. Es importante informar a la familia del paciente afectado sobre los objetivos que posee esta terapia, las metas a las cuales se espera a llegar de acuerdo con la etapa en la que se encuentra la enfermedad, así como los aspectos clínicos a seguir y su futura evaluación (p. 170).

De igual manera, los profesionales de la salud tienen que tener la capacidad de informar y educar sobre la dificultad que existe en predecir los resultados de la terapia a largo plazo y priorizar los componentes que pueden influenciar la respuesta al tratamiento, como por ejemplo la función respiratoria y muscular. Además, recomiendan que el personal de enfermería y farmacia reciban capacitación en el manejo del medicamento antes de realizar la primera aplicación, y al mismo tiempo, facilitar información a los médicos y al personal responsable de suministrar el medicamento (p. 170).

Otra de las instrucciones corresponde registrar cualquier situación en el que se presente una reacción adversa, ya sea que ocurra por el tratamiento o no. A pesar de que estas reacciones ocurren raramente, aquellas que están relacionadas por la infusión de la droga requieren intervención médica. La mayoría de las reacciones son leves y su incidencia se reduce al disminuir la tasa de infusión. Las reacciones graves, que raramente aparecen, son reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas que comprometen la vida y reacciones mediadas por inmunidad (p. 170).

La frecuencia con que ocurren las reacciones adversas se da principalmente por las características de la enfermedad que presentan las personas. Por tanto, hay mayor probabilidad de que los pacientes con la mutación CRIM negativo presenten reacciones inmunológicas al bloquear casi totalmente el efecto de la enzima en comparación con los pacientes con la mutación CRIM positiva que pueden tolerar de mejor forma la enzima sintética (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 543).

De igual manera, la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG generalmente dentro de los tres primeros meses de tratamiento; sin embargo, la producción de estos anticuerpos

no se correlaciona con la actividad de la enzima *in vitro*. Por ello, se recomienda examinar periódicamente la formación de estos anticuerpos en los pacientes que utilicen este tratamiento (p. 543).

De acuerdo con los autores, existen criterios para determinar si un paciente requiere o no la terapia de reemplazo enzimático. Debido a la heterogeneidad de los signos y síntomas de la enfermedad, la variabilidad intrafamiliar y las distintas fases de la enfermedad es necesaria la identificación de grupos de pacientes y la necesidad de recibir tratamiento. Los grupos se dividen en pacientes recién nacidos, pacientes asintomáticos con o sin signos clínicos de la enfermedad, pacientes sintomáticos y pacientes con enfermedad de Pompe severa (Llerena *et al*, 2016, pp. 170-171).

En pacientes asintomáticos sin signos clínicos, la terapia de reemplazo enzimático se considera cuando los síntomas propios de la enfermedad empiezan a aparecer, por ejemplo, debilidad muscular proximal o bien cuando exista una disminución en la capacidad vital para sentarse y ponerse de pie. En pacientes asintomáticos con signos clínicos de la enfermedad, la terapia debe considerarse cuando la debilidad muscular se pueda detectar por examinación directa y cuando haya una disminución en la capacidad vital para sentarse y ponerse pie (p. 170).

En el caso de pacientes sintomáticos, la terapia se considera cuando exista una reducción en la capacidad vital para sentarse y ponerse de pie, cuando aumenta la debilidad muscular con o sin ventilación asistida y también cuando el paciente pierda la capacidad de realizar actividades diarias (p.170). Un descenso de la capacidad vital forzada mayor de 10% de estar sentado o estar en posición supina, indica debilidad diafragmática (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 539).

Los pacientes con síntomas severos son aquellos que se mantienen confinados en una silla de ruedas y necesitan asistencia respiratoria continua. Para estos, la terapia es recomendada por un año, seguido de evaluaciones para asegurar su efectividad. Se continuará siempre que existan pruebas de estabilización o mejora de los signos y síntomas severos (Llerena *et al*, 2016, p. 170).

La duración del tratamiento se define por las revaloraciones a la efectividad del tratamiento, por lo que su duración puede resultar indefinida. Esto permite a los profesionales de la salud en las decisiones de manejo clínico gracias a los objetivos del tratamiento, el tiempo de las evaluaciones clínicas y los estudios de la calidad de vida. Durante la aplicación del tratamiento, se monitorean

los niveles de anticuerpos IgG cada 3 meses hasta 2 años y luego cada año mientras reciba el tratamiento (p. 170).

Pacientes con este tratamiento, tienen una alta probabilidad de ser IgG positivos. Como consecuencia, puede ocurrir que se produzcan altos niveles de anticuerpos y de esta manera, activar la cascada del complemento y neutralizar la enzima recombinante utilizada en el tratamiento. Por lo tanto, la respuesta terapéutica se disminuye y al mismo tiempo, pueden aparecer reacciones adversas asociadas (p. 170).

Los protocolos para la modulación y supresión inmunológica, para reducir anticuerpos neutralizadores contra la enzima recombinante de la terapia producen buenos resultados en pacientes que poseen la forma infantil de la enfermedad, lo que reduce significativamente la aparición de reacciones adversas. Aquellos con la forma tardía de aparición son menos propensos a tener reacciones adversas severas por la aparición de estos anticuerpos; sin embargo, la aparición de hipersensibilidad al anticuerpo se considera como una contraindicación absoluta a este medicamento (p. 171).

La modulación inmunológica se utiliza principalmente para inducir una tolerancia inmunológica ante el tratamiento. De esta manera, se optimiza el tratamiento al reducir o eliminar las respuestas inmunológicas que presentan los pacientes CRIM negativos. Estos pacientes desarrollan títulos altos de anticuerpos en contra del medicamento, lo que resulta en efectos clínicos pobres, esta inducción se puede realizar de manera terapéutica o profiláctica. (Lacaná, Yao, Pariser y Rosenberg, 2012, p. 36).

El régimen de modulación inmunológica consiste en la aplicación de rituximab, metotexate, inmunoglobulinas por administración intravenosa y administración continua del medicamento. Este régimen puede utilizar medicamentos terapéuticos o profilácticos y se espera que los títulos de anticuerpos disminuyan después de la aplicación (Lacaná, Yao, Pariser y Rosenberg, 2012, p. 34; Rairikar, Kazi, Desai, Walters, Rosenberg y Kishnani, 2017, p. 2).

El éxito de la tolerancia inducida es posible cuando en el transcurso del tratamiento, la respuesta del anticuerpo a la proteína terapéutica se ha reducido sustancialmente o se ha eliminado por completo (Lacaná *et al*, 2012, p. 36). La inducción de esta tolerancia en estos pacientes, ha ocasionado que el tratamiento tenga mejores resultados a largo plazo. Los pacientes responden

mejor al medicamento, permite continuar con el curso del tratamiento y la expectativa de vida aumenta (Kishnani, Beckemeyer y Mendelsohn, 2012, p. 4).

Desde la introducción de la terapia de reemplazo enzimático, pacientes femeninas con esta enfermedad han tenido la oportunidad de aprovechar esta terapia para poder quedar embarazadas y tener una familia. Algunas pacientes asintomáticas experimentaron los primeros signos de la enfermedad durante el embarazo, mientras que pacientes que llevaban a cabo el tratamiento, no presentan una reducción en la movilidad y en la capacidad muscular. En el caso de la función respiratoria, se vio disminuida en todas las pacientes, incluso en aquellas con tratamiento (Llerena *et al*, 2016, p. 171).

Sin embargo, de acuerdo con algunas pruebas realizadas en estas pacientes, la utilización de esta terapia resulta favorable durante el embarazo, durante la anestesia, en el período postparto, en la salud del recién nacido, el período de lactancia y la recuperación clínica después del embarazo. Pacientes con enfermedades neuromusculares deben tener cuidado debido al alto riesgo de complicaciones durante el embarazo y el nacimiento, de igual manera, en caso de que exista hipoxia maternal, la probabilidad de nacimiento es muy baja. Por su parte, la recomendación en estos pacientes es tener un parto por cesárea bajo anestesia local en vez de general (p. 171).

Como esta enfermedad presenta signos y síntomas musculares principalmente, corresponde a una enfermedad neuromuscular, y debido a ello, presenta un impacto en las habilidades físicas en quienes lo padecen. Como consecuencia, la habilidad de trabajar se ve afectada, así como realizar actividades del hogar y la capacidad de moverse fuera del hogar. Todo esto, junto con la evolución progresiva de la enfermedad, aumenta la dependencia de la familia y de otro tipo de soporte para el cuidado de estos pacientes (pp. 171-172).

Esto se debe principalmente por acumulación de glucógeno, el cual afecta el cerebro y como consecuencia genera complicaciones motoras. Adicionalmente, esta enfermedad produce sordera por dificultades cocleares. Debido a esto, se recomienda revisar la función motora antes y después de recibir el tratamiento de reemplazo enzimático, para determinar la progresión de la debilidad e identificar los problemas auditivos que pueden producirse (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 545).

La deficiencia de la vía de autofagia o alteraciones en los genes que la codifican juega un papel importante en esta enfermedad. El acúmulo progresivo de glucógeno puede interferir con el

proceso normal de autofagia en los lisosomas. El exceso de glucógeno en los lisosomas afecta al miocito al ocasionar ruptura de las membranas lisosomales y produce daño en el aparato contráctil de las fibras musculares (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 537).

Paralelo a la terapia de reemplazo enzimático, los autores manifiestan la realización de otros tipos de terapia para mejorar algunos síntomas y signos que caracterizan la enfermedad, como también la manera en que se pueden alimentar a estos pacientes por la dificultad que poseen para nutrirse adecuadamente (Llerena *et al*, 2016, p. 172).

La valoración de la función, fuerza y estructura de los músculos esqueléticos en pacientes con enfermedad de Pompe consiste en la realización de pruebas funcionales temporizadas y escala de movilidad, estas pruebas incluyen caminatas de seis minutos, y una prueba de ascenso y descenso por escalera de cuatro pasos; se realizan evaluaciones manuales o cuantificadas de la fuerza muscular, se determina la fuerza de la lengua y también se ejecutan imágenes de resonancia magnética de los músculos esqueléticos (pp. 171-172).

La valoración de las funciones musculares en estos pacientes resulta importante para los profesionales tratantes. En la forma tardía de la enfermedad, las pruebas clínicas deben ser validadas para que puedan ser aplicadas por los especialistas implicados en el seguimiento de estos pacientes. En la forma clásica o infantil de la enfermedad se recomienda realizar valoraciones que midan las funciones motoras y cognitivas para verificar el progreso del tratamiento (Bravo-Oro *et al*, 2013, pp. 542-543).

Las valoraciones motoras se recomienda realizarlas al inicio de la terapia y cada tres o seis meses. Estas se aplican de manera homogénea a todos los pacientes afectados por los especialistas involucrados en el seguimiento de la enfermedad (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 542) e incluyen caminatas de 6 minutos, prueba de ascenso y descenso en escalera de 4 escalones, evaluación manual o cuantificada de la fuerza muscular y escalas de calidad de vida como la SF-36, que evalúa el impacto de la enfermedad en el trabajo y en la práctica de actividades en la casa como al aire libre (Llerena *et al*, 2016, p. 171-172).

La actividad física es importante en estos pacientes, ya que se ha visto que el ejercicio ligero aporta grandes beneficios a estos pacientes. Los autores recomiendan que el programa de ejercicios inicie de manera ligera, con períodos de descanso y que progresivamente se aumente la intensidad

hasta alcanzar un cierto porcentaje de esfuerzo máximo, alrededor de 3 a 5 días por semana. Además, recomiendan evitar el ejercicio excesivo debido a que provoca daños en los músculos, especialmente los flexores y abductores de las extremidades inferiores (Llerena *et al*, 2016, p. 172).

Adicional a los músculos esqueléticos, también se pueden prevenir discapacidades secundarias musculoesqueléticas. Para esto se siguen los principios de la biomecánica para poder contrarrestar las fuerzas deformativas, por medio de la aplicación de distintos entrenamientos al paciente. Algunas de estos ejercicios incluyen la aplicación de presión ligera al músculo, estiramiento, practicar corrección de postura, así como usar equipos de soporte para sentarse (p. 172).

La actividad pulmonar en estos pacientes presenta un papel importante en el transcurso de la enfermedad. La deficiencia en estos órganos corresponde a una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en estos pacientes. A medida que progresa la patología, los músculos responsables de la respiración se van debilitando y, por lo tanto, el volumen de los pulmones reduce considerablemente. Como consecuencia, las condiciones respiratorias interrumpen el sueño y toser resulta doloroso (pp. 172-173).

Esto ocurre debido principalmente por debilidad muscular respiratoria, el cual es muy común en la forma tardía de la enfermedad de Pompe y afecta aproximadamente el 80% de los pacientes que lo padecen; típicamente, se presenta en los músculos inspiratorios y expiratorios. Un aspecto importante en estas disfunciones es la debilidad diafragmática, que es considerado como la causa principal de la disfunción respiratoria en esta forma de la enfermedad (Chan *et al*, 2017, p. 167).

Como consecuencia de estos problemas respiratorios, las personas pueden desarrollar desórdenes de la respiración durante el sueño junto con debilidad diafragmática. Estos desórdenes llegan a evolucionar a hipoventilación nocturna manifestándose como hipercapnia durante el sueño y falla respiratoria diurna. Esto puede generar que la calidad del sueño se reduzca, que haya mucho sueño durante el día, somnolencia y fatiga (p. 167).

La función pulmonar puede ser monitoreada para determinar la evolución degenerativa, tomar las medidas adecuadas para su tratamiento y evitar su gravedad en el futuro. La acción respiratoria en estos pacientes es evaluada clínicamente por un especialista en pulmonología, se

valora la función pulmonar y los gases en la sangre, se realizan actualizaciones en el registro de la inmunidad del paciente y se evalúa la actividad respiratoria durante el sueño (Llerena *et al*, 2016, p. 173).

El especialista en pulmonología también tiene que tener experiencia en pacientes con enfermedades neuromusculares. La función pulmonar se monitorea durante todo el transcurso de la enfermedad, al mismo tiempo que se realizan pruebas por influenza y neumococos en las actualizaciones de la inmunidad. Asimismo, se determina la actividad respiratoria en el sueño verificando si el paciente presenta fatiga, apnea del sueño o dolores de cabeza matutinos (p. 173).

Se pueden utilizar distintas técnicas para determinar el estado respiratorio de los pacientes dependiendo de la forma de la enfermedad. En la forma tardía, se puede realizar espirometría para evaluar la capacidad vital, el volumen espiratorio forzado, así como la capacidad vital en posición supina para determinar la debilidad diafragmática. En el caso de la forma infantil, se aplica gasometría para calcular la concentración de oxígeno y dióxido de carbono para descartar hipoventilación alveolar (Bravo-Oro *et al*, 2013, pp. 543-544).

El tratamiento de las afecciones a nivel pulmonar abarca distintas técnicas para mejorar la actividad respiratoria de los pacientes afectados. Algunos métodos contienen el retiro de secreciones que obstruyen las vías pulmonares, valorar el uso de un dispositivo de asistencia para la tos, asistir a los pacientes durante el sueño por medio de presión positiva en las vías respiratorias y con ventilación nocturna no invasiva. Otra opción es utilizar tratamiento agresivo en infecciones respiratorias, así como en enfermedades concomitantes, finalmente, aplicar el tratamiento de reemplazo enzimático (Llerena *et al*, 2016, p. 173).

De la misma forma, también se pueden emplear otras técnicas para mejorar el estado respiratorio de los pacientes. Una de estas formas es emplear soporte ventilatorio no invasivo a un tiempo y de manera adecuada, así como el manejo pulmonar, el cual incluye aclaramiento de las vías aéreas y asistencia para la tos (Chan *et al*, 2017, p. 167).

Debido a los efectos que produce la enfermedad sobre los músculos y la respiración, estos pacientes presentan dificultades para alimentarse y nutrirse adecuadamente. Estas molestias que se producen en estos órganos conllevan a que el paciente presente hipotonía facial, debilidad en los

músculos de la lengua y una incapacidad para realizar movimientos orales (Llerena *et al*, 2016, p. 173).

La debilidad lingual ocurre de manera temprana y relativamente frecuente en pacientes con la forma tardía de la enfermedad, además la musculatura bulbar también se encuentra afectada (Chan *et al*, 2017, p. 167). En pacientes con la forma clásica de la enfermedad, se presenta frecuentemente macroglosia y debilidad facial (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 545). Estas manifestaciones provocan una disminución en la capacidad de succión y deglución, así como disfagia (Chan *et al*, 2017, p. 167).

Como consecuencia, los pacientes presentan dificultad con la saliva, el cual se acumula en las vías respiratorias, específicamente en las cuerdas vocales, provocando dificultades en la función respiratoria. Adicionalmente, presentan fatiga en los músculos de la mandíbula durante el masticado, lo que complica el consumo de ciertos alimentos (Llerena *et al*, 2016, p. 173).

Además de las complicaciones faciales, se manifiestan deficiencias nutricionales como consecuencia de discapacidades en los músculos gastrointestinales. Estos pacientes presentan dificultad para tragar y alimentarse, los cuales usualmente fracasan en mejorar. Se presentan de igual manera en la forma infantil y en la forma de inicio tardío de la enfermedad (Kishnani, Steiner, Bali, Berger, Byrne, Case *et al*, 2006, p. 276).

En pacientes con la forma infantil se desarrollan dificultades con el manejo de la saliva, por lo que son menos atentos con la deglución causando la acumulación de secreciones y babeo, La calidad vocal se puede notar húmeda, lo que indica la acumulación de secreciones a nivel de las cuerdas vocales. Esto se correlaciona con un aumento de las complicaciones respiratorias que puede ser secundario a eventos de aspiración. Los factores propios de la enfermedad, como hipotonía facial y macroglosia, contribuyen a la gravedad de estos síntomas (p. 276).

En el caso de pacientes con la forma de inicio tardío, se presenta fatiga en los músculos de la mandíbula con dificultad para tragar el bolo alimenticio y complicaciones para masticar la comida. Estos inconvenientes son los primeros en presentarse y generalmente resultan en un consumo inadecuado de calorías totales, vitaminas y minerales, lo que lleva a la ruptura de proteínas musculares endógenas (p. 276).

La disminución en el consumo de estos nutrientes puede llevar a la presentación de complicaciones nutricionales. Estas dificultades conllevan a la aparición de síntomas a nivel gastrointestinal que pueden favorecer el progreso de la enfermedad y la evolución de los pacientes. Los síntomas que se presentan abarcan la disfagia, reflujo gastrointestinal, gastroparesia y una disminución en el movimiento de los intestinos (Llerena *et al*, 2016, p. 173).

Todas estas complicaciones ocasionan que los pacientes con enfermedad de Pompe tengan deficiencias de vitaminas, minerales y energía, lo que origina malnutrición y obliga al uso compensatorio de proteínas musculares. Además, hay un incremento en el riesgo de microaspiraciones y neumonía de aspiración como consecuencia del vómito o de la regurgitación, y estreñimiento por la disminución de la motilidad en los intestinos (p. 173).

En casos como estos, los pacientes deben ser vistos por un grupo de especialistas que en conjunto asistan en el tratamiento de las complicaciones de esta enfermedad. Los profesionales incluyen un terapeuta de lenguaje, un psicólogo, un terapeuta estomacal y un nutricionista especializado en enfermedades metabólicas. De esta forma, se asegura la dieta y el cuidado nutricional requerido para los pacientes, además de proporcionar una comida consistente que es evaluado constantemente (p. 173).

El objetivo de la nutrición de estos pacientes, además de tener una dieta balanceada, es la de controlar el incremento del glucógeno y el procesamiento de aminoácidos en las células. Por ello, los autores recomiendan iniciar con una dieta alta de proteína y baja en carbohidratos, teniendo cuidado con el aporte de vitaminas y minerales, además de la estabilidad del alimento. Asimismo, los objetivos alcanzados con esta dieta se potencian con entrenamiento y ejercicio físico (p. 173).

En pacientes con complicaciones producidas por reflujo gastroesofágico, se recomienda la alimentación gástrica o nasoduodenal. Se recomienda modificar la consistencia de los alimentos por la seguridad de los pacientes afectados; y la dieta adecuada para estas personas debe ser evaluada correctamente para ver los beneficios que puedan presentar antes de iniciar con cualquier tipo de dieta (Bravo-Oro *et al*, 2013, p. 545).

En contraste, los malestares gastrointestinales pueden tratarse de diferentes maneras para facilitar la nutrición. Estos métodos comprenden técnicas de deglución postural, maniobras de deglución para mejorar la coordinación muscular, modificaciones ambientales y técnicas orales

sensoriales. Los autores recomiendan el uso de un tubo de alimentación (Llerena *et al*, 2016, p. 173).

Los autores también recomiendan consejo a las familias con parientes con esta enfermedad, ya que tienen la posibilidad de padecer de estas complicaciones en el futuro, especialmente en padres con hijos que sobrellevan esta dolencia. El hallazgo de esta enfermedad en un pariente requiere la revisión de síntomas en los familiares; esto se puede realizar a partir de exámenes clínicos así como en diagnósticos. De la misma manera, personas con esta enfermedad llegan a tener hijos eventualmente, por lo que también se les brinda consejo genético en caso de que los niños llegaran a sufrir la enfermedad (p. 174).

El consejo genético consiste en proveer a individuos y familias información sobre la naturaleza, herencia e implicaciones de los desórdenes genéticos para ayudarlos a tomar decisiones personales y médicas informadas. También proporcionan información sobre el modo de herencia y los riesgos genéticos a otros miembros de la familia, como sobre el tratamiento y recursos disponibles a estas personas (Taglia *et al*, 2011, p. 180).

Por su parte, se le suministra información a adultos jóvenes que se encuentran afectados o en riesgo de ser portadores del desorden genético. De la misma manera, el consejo genético facilita pruebas de actividad enzimática de la enzima alglucosidasa- α o pruebas genéticas moleculares para que la morbilidad y la mortalidad pueda ser reducida por el diagnóstico temprano y por el tratamiento de reemplazo enzimático (p. 180).

Otras complicaciones adicionales que se puede presentar en pacientes infantiles con esta enfermedad corresponden a fracturas que ocurren por una disminución en la actividad muscular o por efectos metabólicos debido al glucógeno (Case, Hanna, Frush, Krishnamurthy, DeArmey, Mackey *et al*, 2007). Además, se pueden presentar alteraciones oftálmicas debido a complicaciones musculares cerca del ojo, así como la acumulación de glucógeno en el cristalino, causando inflamación y complicaciones de la vista (Prakalapakorn, Proia, Yanovitch, DeArmey, Mendelsohn, Aleck *et al*, 2014).

Estudios clínicos

De acuerdo con Ramos y Olivares (2010): “El estudio o ensayo clínico es un experimento diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento en seres humanos” (p. 33). Estas evaluaciones abarcan el estudio de los efectos clínicos, farmacológicos, farmacodinámicos, las reacciones adversas, además de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios fármacos (Hernández, Moreno, Zaragoza y Porras, 2010, p. 206).

Eficacia terapéutica

Uno de los aspectos que indagan los estudios clínicos incluye la eficacia terapéutica de los medicamentos. La eficacia terapéutica corresponde a los efectos o beneficios que proporciona un tratamiento farmacológico dado en circunstancias ideales de uso. Esta eficacia se evalúa por medio de estudios clínicos controlados (Saladrigas y Sacristán del Castillo, 2004, p. 188).

Seguridad terapéutica

Al mismo tiempo, estos estudios clínicos estudian la seguridad de los medicamentos durante su administración. Por lo que al evaluar la seguridad, determinan la toxicidad del medicamento o bien, la ausencia de riesgos producidos por el medicamento (Saladrigas y Sacristán del Castillo, 2004, p. 188).

Pronóstico clínico

Adicionalmente, los estudios clínicos investigan los pronósticos a largo y corto plazo que presentan los pacientes luego de haber sido diagnosticada la enfermedad. De esta manera, se determina el curso que tomará después de iniciada. Adicionalmente, también determina la evolución en los pacientes con respecto al tratamiento adecuado, estudiando las mejoras y adicionales durante el transcurso del proceso (Pimentel-Nieto, Morales-Carmona, 2010, pp. 202-203).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Enfoque

En este capítulo se hablará sobre el enfoque de la investigación, el tipo y el diseño empleado para su desarrollo. La presente investigación se realizará por medio de un enfoque metodológico cualitativo, ya que de acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014): “utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigaciones o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación” (p. 7). Además, mencionan que este enfoque se fundamenta en una lógica y proceso inductivo, es decir, exploran, describen y luego, generan teorías (p. 8).

Diseño

Para este trabajo, se empleó un diseño fenomenológico para su elaboración. Este tipo de diseño, según Hernández, Fernández y Baptista (2014) considera que “su propósito principal es explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con respecto a un fenómeno y descubrir los elementos en común de tales vivencias” (p. 493).

Fuentes de información

En la realización de la investigación se utilizaron bases de datos electrónicas, material en bibliotecas de distintas universidades del país y en el Repositorio Nacional de Costa Rica para obtener información. Las bases de datos electrónicas empleadas corresponden a EBSCO, ScienceDirect, SpringerLink, Scielo, Medscape, Google Scholar y BINASSS. Mientras que en bibliotecas de universidades en el país, se investigó en la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad Hispanoamericana (UH), Universidad de Costa Rica (UCR) y en la Universidad Internacional de las Américas (UIA).

De todo el material recogido de estas fuentes, se utilizaron artículos científicos, estudios e investigaciones. Se encontró un total de 120 artículos e investigaciones y se seleccionaron aproximadamente 59 para el desarrollo el trabajo.

Categorías de análisis

Tabla 1. Categorías de análisis

| Categoría de análisis | Definición conceptual |
|----------------------------------|--|
| Forma infantil | La forma infantil puede presentar dos variedades: la forma clásica, el cual se caracteriza por la muerte del niño en la infancia y la forma atípica o no clásica, la cual aparece en pacientes pediátricos con leves señales de miopatía y con leves fallas respiratorias entre los 12 y 18 meses de vida del niño (Diaconu, Grigore y Burlea, 2012, p. 233). |
| Forma de aparición tardía | La forma de aparición tardía de la enfermedad de Pompe se identifica por presentarse en cualquier momento de la vida de un paciente, desde la juventud hasta la adultez. Se presenta frecuentemente alrededor de los veinte a treinta años y se manifiesta a través de un debilitamiento progresivo de los músculos, afectando también la musculatura respiratoria y causando problemas respiratorios (Gösta, 2014, pp. 3-4). |
| Terapia de Reemplazo Enzimático | Según Bailey (2008): “El tratamiento de reemplazo enzimático mueve el tratamiento de estos desórdenes de un manejo sintomático a una intervención terapéutica. El tratamiento de reemplazo enzimático no es una cura sino más bien puede modificar o atenuar el fenotipo de gran manera”. |
| Myozyme | El Myozyme corresponde a un medicamento utilizado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe. Se encuentra indicado en pacientes pediátricos de todas las edades, así como en pacientes adultos. El principio activo de este medicamento corresponde a una copia de la enzima α -glucosidasa humana que se produce a partir de la tecnología del ADN recombinante (Genzyme, 2011, p. 2). |
| Eficacia terapéutica y seguridad | La eficacia terapéutica corresponde a los efectos o beneficios que proporciona un tratamiento farmacológico dado en circunstancias |

| | |
|--|--|
| | ideales de uso. Esta eficacia se evalúa por medio de estudios clínicos controlado. La seguridad corresponde a la toxicidad del medicamento o la ausencia de riesgos producidos por el medicamento (Saladrigas y Sacristán del Castillo, 2004, p. 188). |
|--|--|

Proceso para la recolección de datos

El procedimiento para la recolección de los datos se enfocará principalmente en aplicar los criterios de inclusión y exclusión para posteriormente analizarlos. Esta recolección de datos se realizará por medio de la revisión de artículos científicos e investigaciones que cumplan los criterios planteados, todo ejecutado por el investigador.

Esta recolección de datos se llevó a cabo por medio de distintas fases con el fin de explicar mejor el orden secuencial del proceso realizado para la elaboración de este trabajo de investigación. El proceso aplicado se explica en el siguiente párrafo.

Fase I. Información general

En esta fase se realizaron búsquedas de información general sobre la teoría de la enfermedad de Pompe, es decir, las generalidades de la patología. La información fue recolectada de distintas bases de datos, revistas electrónicas y libros encontrados en distintos idiomas y de diferentes países que se especializan en la investigación de la enfermedad o bien existe una mayor incidencia de la enfermedad.

Fase II. Estudios clínicos

Luego de obtener información general sobre la enfermedad, se buscaron datos sobre estudios realizados en pacientes con la enfermedad y el tratamiento empleado. Lo encontrado fue separado en distintas partes para tener una idea clara de los puntos a tratar en la investigación.

Pacientes

El trabajo de investigación abarca la enfermedad y el tratamiento utilizado en todo el rango de pacientes afectados, pues la enfermedad afecta a pacientes de todas las edades por igual. Las investigaciones obtenidas fueron divididas en estudios realizados en pacientes con la forma infantil y en pacientes con la forma de aparición tardía.

Tratamiento

Posteriormente, se seleccionaron aquellos en los cuales se realizaron investigaciones con el medicamento empleado para la terapia de reemplazo enzimático, es decir, con el Myozyme. Además, se eligieron artículos que trataran sobre la eficacia terapéutica del medicamento en estos pacientes, independientemente del resultado que obtuvieran y que mostraran la seguridad del fármaco.

Tratamiento adicional

Se refiere a los cuidados extra que reciben los pacientes sometidos a este tratamiento. Por ello, se incluyeron artículos que trataran sobre los resultados obtenidos en pacientes que además de haber recibido la terapia por medio del medicamento, realizaron algún tratamiento complementario para tratarse.

Fase III. Agrupamiento de artículos

Posterior a la selección de los artículos, se agruparon de acuerdo con las características de cada uno con el fin de tener la información de manera ordenada para comenzar a analizarla y llegar de manera concisa a las conclusiones del trabajo de investigación.

Fase IV. Análisis de los resultados

Finalmente, luego de haber recolectado todos los artículos necesarios y de haberlos agrupado como corresponde, se procede a estudiarlos para realizar el análisis adecuado y llegar a responder las preguntas planteadas en el trabajo de investigación.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este capítulo abarcará el análisis de los resultados de acuerdo con los artículos encontrados en el proceso de la investigación presentado anteriormente. Este análisis discutirá los hallazgos encontrados acorde con los objetivos planteados al inicio. Se agruparán conforme al orden de dichos objetivos y en cada uno se incluirá el análisis de acuerdo con la forma de aparición de la enfermedad: la forma infantil y la forma de aparición tardía.

Eficacia y pronóstico clínico

El primer objetivo de la investigación se centra en la efectividad del medicamento en el tratamiento de la enfermedad de Pompe y el tercer objetivo se enfoca en el pronóstico clínico de los pacientes que reciben el medicamento. El Myozyme se encuentra aprobado para esta enfermedad en pacientes con las distintas formas de aparición. Estas formas de la patología poseen diferentes características entre una y otra, por lo que resulta necesario discutir la efectividad de este tratamiento de acuerdo a las distintas formas de la enfermedad.

La mayoría de los resultados expuestos en algunas investigaciones se verifican principalmente por medio de exámenes físicos y clínicos. De esta manera, se determina la efectividad del tratamiento y el pronóstico de los pacientes por medio de la medición de pruebas que ayudan a deducir el éxito del tratamiento y las respuestas de los pacientes. En algunos casos, los resultados se estudian por medio de biopsias, que ayudan a determinar si el tratamiento funciona al medir la disminución de glucógeno en los músculos.

Las investigaciones realizadas sobre esta enfermedad y medicamento presentan un tamaño de muestra limitada. Esto se debe a que se trata de una enfermedad con una probabilidad muy baja de aparición, la cantidad de pacientes disponibles para poder realizar los estudios es muy pequeña, por lo que los resultados pudieran presentar un poco de sesgo. Esto puede afectar de manera importante los hallazgos encontrados.

Sin embargo, también puede considerarse como una ventaja para el estudio de la enfermedad y del medicamento. Tomando en cuenta que la enfermedad puede presentar distintas variedades según el momento de la aparición, la velocidad de evolución de la patología, así como las diferencias genéticas, se puede diferenciar cada paciente, estudiar cada caso detalladamente y

determinar la manera adecuada para abordar la enfermedad. Este abordaje incluye la manera apropiada de administrar el medicamento según las necesidades de cada paciente.

Forma infantil

Forma clásica

En primera instancia se expondrá los hallazgos para la forma infantil de la enfermedad. Esta forma se presenta de dos maneras: la forma clásica y la forma no clásica. La forma clásica, a diferencia de la forma no clásica, se caracteriza principalmente por complicaciones a nivel cardíaco, el cual es un problema grave que incide en la evolución de la enfermedad. Por lo que el tratamiento va dirigido a tratar este problema, además de los que caracterizan esta patología como el sistema muscular, respiratorio y el desarrollo cognitivo.

Nivel muscular

Uno de los sistemas que afecta la enfermedad de Pompe es el muscular. Algunas investigaciones realizadas desde antes de la aprobación del medicamento indican que el tratamiento presenta acciones a nivel muscular al aumentar la actividad enzimática, intervenir en el contenido de glucógeno, así como influir las actividades a nivel motor (Nicolino, Byrne, Wraith, Leslie, Mandel, Freyer *et al*, 2009).

Esto se puede observar ya que algunos pacientes obtuvieron uso funcional de las piernas y empezaron a caminar independientemente. Otros pacientes tuvieron uso funcional del cuello, la parte del tronco, así como en extremidades superiores. Con el pasar el tiempo ya podían sentarse sin algún tipo de ayuda (Nicolino *et al*, 2009).

En otros casos, los pacientes empiezan a caminar aproximadamente a los 6 meses de tratamiento, mostrando una buena acción del medicamento. Además, se da una estabilización de las fibras musculares dañadas que permiten el movimiento. Estas acciones generadas por el medicamento permiten revertir algunas complicaciones musculares que caracteriza a estos pacientes (Schänzer, Kaiser, Mühlfeld, Kulesa, Paulus, von Pein *et al*, 2017).

Los cambios a nivel motor se presentan debido a las ganancias motoras manifestadas por los pacientes que pudieron realizar distintas actividades que antes del tratamiento no podían ejecutar. Después del tratamiento, varios pacientes adquieren nuevas habilidades motoras y

funcionales al poder realizar distintas actividades de movilidad de manera independiente (Nicolino *et al*, 2009).

En el estudio realizado por de León-Ojeda *et al* (2016), la paciente con la forma infantil que destaca en el estudio manifestó resultados positivos al tratamiento, ya que al mes pudo voltear su cuerpo sin ayuda de la cabeza como motor impulsor. A los dos meses pudo gatear, se podía mantener sentada y se incorporaba con ayuda. Con el pasar el tiempo presentó movimientos en el tronco y a los 6 meses empezó a dar sus primeros pasos con apoyo.

Algunas de estas ganancias motoras se ven reflejadas en los movimientos en distintas extremidades, al poder extenderlos y retraerlos, así como otras actividades más sencillas como ponerse de pie, sentarse y realizar movimientos faciales. La mejora muscular ocurre específicamente en músculos extensores y abductores, los cuales permiten un mejor movimiento (Pereira, Berditchevisky y Marie, 2008; Case, Beckemeyer y Kishnani, 2012).

Los avances producidos a nivel motor se miden principalmente por la capacidad que poseen los pacientes de realizar distintas actividades. Se ha observado que después de un tiempo de tratamiento, estos pacientes poseen la capacidad de caminar sin ningún tipo de apoyo y realizar movimientos simples. Todo esto genera que los pacientes sobrevivan más allá de la infancia y con funciones motoras favorables (Case *et al*, 2012).

La eficacia del medicamento se ha medido por medio de biopsias realizadas en distintos grupos musculares. La realización de esta práctica permite verificar si las cantidades de glucógeno han disminuido con el tiempo de tratamiento. Se han diseñado sistemas para determinar el nivel de daño muscular, así como para facilitar la estimación de éxito de la terapia de reemplazo enzimático. (Prater *et al*, 2013; Schänzer *et al*, 2017).

Varios resultados han mostrado que pacientes que respondieron bien al tratamiento, poseen menores cantidades de glucógeno a nivel muscular en comparación con pacientes que respondieron moderadamente o de manera pobre al tratamiento. De acuerdo con un estudio de Schänzer *et al* (2017), luego de realizadas varias biopsias, la acumulación de glucógeno disminuyó y el paciente respondió bien al tratamiento mostrando una mejora en los músculos afectados.

Los cambios a nivel muscular parecen ocurrir debido a que el tratamiento permite que el glucógeno acumulado en los lisosomas de las células de los grupos musculares disminuya y que

las unidades contráctiles de los músculos puedan funcionar correctamente. Por lo tanto, se puede encontrar casos en que los pacientes pueden realizar actividades motoras que eran impedidas por la enfermedad (Schänzer *et al*, 2017).

Los efectos a nivel motor se manifiestan de varias maneras en los pacientes afectados por la enfermedad. Al ser pacientes muy jóvenes, estos efectos se pueden observar por los movimientos que realizan en las extremidades. Conforme los pacientes van creciendo y se prolonga el uso del tratamiento, las pruebas muestran cómo los movimientos se vuelven más visibles dado que pueden utilizar dichas extremidades para realizar diferentes funciones (Prater *et al*, 2013).

En una investigación realizada por Nicolino *et al* (2009), se mostró que los pacientes que no tuvieron un desarrollo motor favorable con el tratamiento poseían actividad enzimática por debajo de los niveles cuantificables y, además, poseían un nivel motor bajo antes del tratamiento. En el caso de aquellos que sí tuvieron un desarrollo motor favorable presentaban actividad enzimática y mejores niveles motores antes de iniciar el tratamiento.

También, se puede observar la eficacia del tratamiento en la alimentación, es decir, en la masticación y en la deglución. Esta enfermedad impide que los pacientes se alimenten adecuadamente por lo que lo hacen de otra manera. El tratamiento ha mostrado que estas funciones mejoran considerablemente, ya que se ha visto que no se presentan complicaciones para alimentarse y reducen la necesidad de otras formas de alimentación.

En un estudio realizado por Jones, Muller, Lin, Banugaria, Case, Li *et al* (2010), en pacientes con la forma infantil, la disfagia se presentó en todos los pacientes estudiados, con dificultades para alimentarse, especialmente para succionar. Otras dificultades que se presentaron incluían tránsito oral lento, incompetencia labial, empuje de la lengua, dismotilidad oral, así como desorganización oral.

En la investigación publicada por Pereira *et al* (2008), antes de iniciar con el tratamiento de reemplazo enzimático, la paciente presentaba dificultades para succionar y deglutir, por lo que era alimentada a través de sonda nasogástrica y luego por gastrostomía. Una vez iniciado el tratamiento, a los meses mostró mejoras en la alimentación, ya que podía deglutir la comida de mejor manera, recibiendo los nutrientes necesarios para su desarrollo.

Nivel respiratorio

Las funciones respiratorias se acompañan principalmente de las funciones musculares, ya que se afectan los músculos de la respiración, lo que produce en el paciente dificultades que impiden esta función. Este corresponde a uno de los síntomas más peligrosos, pues una infección respiratoria podría significar la muerte. El uso del medicamento ha manifestado grandes cambios en pacientes afectados porque se han podido estabilizar las funciones respiratorias (Pereira *et al*, 2008; Nicolino *et al*, 2009).

La paciente estudiada en Pereira *et al* (2008) presentó una infección nosocomial durante la séptima infusión del tratamiento y este tuvo que ser suspendido. Más tarde, mostró incursiones respiratorias positivas en infusiones posteriores; alrededor de la décima infusión, se manifestó una mejora evidente en el cuadro respiratorio, con aumento de movimientos respiratorios espontáneos y uso de bajos parámetros en la ventilación mecánica.

La mayoría de estos pacientes requieren de asistencia respiratoria debido a la condición que presentan. Varios estudios demuestran que el uso del medicamento causa una disminución en el tiempo de asistencia respiratoria y también ocasiona que se elimine la necesidad de ventilación mecánica asistida. De esta manera, su uso permite prevenir la aparición de fallas respiratorias estabilizando la función pulmonar (van Capelle, Winkel, Hagemans, Shapira, Arts, van Doorn *et al*, 2008; Moravej, Karamizadeh y Paran, 2016).

Las manifestaciones en las funciones respiratorias presentadas en estos pacientes surgen como consecuencia de los efectos de la patología a nivel muscular, pues la enfermedad afecta los músculos de la respiración y causa dificultades. Estas ocasionan secuelas muy graves incluyendo falta de oxígeno e incluso infecciones respiratorias que ponen en peligro a los pacientes. En caso de infecciones respiratorias, hay que aplicar los cuidados necesarios durante el tratamiento para evitar cualquier eventualidad (Moravej *et al*, 2016).

El tratamiento permite que los músculos de la respiración puedan funcionar adecuadamente, por lo que estas funciones se estabilizan y los pacientes presentan mayor facilidad para respirar. Adicionalmente, muchos de estos pacientes necesitan de asistencia respiratoria para poder sobrevivir; se ha visto que el tratamiento posee la capacidad de reducir este apoyo, generando más facilidades para los pacientes (Nicolino *et al*, 2009).

El tratamiento proporciona desde un impacto modesto hasta uno estabilizante en la función respiratoria, mostrando una mejora en la supervivencia de los pacientes infantiles en general. Sin embargo, el éxito es variable, Fuller, ElMallah, Smith, Corti, Lawson, Falk *et al* (2013), recalcan que una cantidad pequeña de pacientes tratados con el medicamento se vuelven independientes de la asistencia respiratoria y pueden desarrollar trastornos del habla.

Desarrollo cognitivo

Un aspecto importante en esta forma de la enfermedad corresponde al desarrollo cognitivo en los pacientes con la forma infantil, debido a que se acumula el glucógeno a nivel del sistema nervioso central. El empleo del tratamiento ha probado ser eficaz en la mejoría del desarrollo cognitivo, al mostrar una buena evolución en estos pacientes (Nicolino *et al*, 2009).

En un estudio por Spiridigliozzi *et al* (2012a), se evaluó el índice de desarrollo mental en pacientes infantiles, pues los resultados de las pruebas aplicadas muestran resultados positivos. Se observa una tendencia a que los pacientes se encuentren en los límites normales de cognición. Además, existen relaciones entre el desarrollo cognitivo y el desarrollo muscular, es decir, pacientes con mejor desarrollo muscular, muestran un progreso cognitivo positivo.

Por otro lado, a pesar de estar en los límites normales de cognición, en comparación con los niños de la misma edad, se encuentran en el nivel bajo del rango normal. Esto no quiere decir que el paciente presenta un pobre desarrollo mental, sino más bien se debe a la debilidad generalizada del paciente que le impide realizar distintas actividades. El estudio desarrollado por Spiridigliozzi, Heller y Kishnani (2012b) indica que los pacientes muestran una mejoría en aspectos como el desarrollo de la comunicación y en la socialización durante el tratamiento.

Sin embargo, a pesar de que el desarrollo cognitivo se encuentre de esa manera, no muestra evidencia de que disminuya con el pasar del tiempo. Esto quiere decir que el tratamiento y las características de los pacientes indican que este aspecto se mantiene estable y constante durante todo el período de administración (Spiridigliozzi *et al*, 2012a; Spiridigliozzi *et al*, 2012b).

De acuerdo con estos estudios, existen distintos factores por los cuales el desarrollo cognitivo en estos pacientes se encuentra en el nivel más bajo del rango normal. Una de estas radica en que el extenso período de hospitalización de estos pacientes limita que posean un enriquecimiento ambiental (Spiridigliozzi *et al*, 2012a). Otro aspecto que se toma en cuenta en el

desarrollo cognitivo consiste en la cantidad de glucógeno en el sistema nervioso central, no obstante, se ha visto que no influye y si se acumula, los efectos que producen son nulos (Spiridigliozzi *et al*, 2012b).

En su estudio, Spiridigliozzi, Keeling, Stefanescu, Li, Austin y Kishnani (2017) destacan el desarrollo cognitivo en pacientes sobrevivientes a largo plazo. Los aspectos que evalúan relacionan el desarrollo mental y académico de acuerdo con la evolución en algunos síntomas y funciones que afecta la enfermedad para determinar su progreso en el tiempo.

De acuerdo con los resultados en el estudio, los pacientes aún se encuentran en el nivel más bajo de rango normal de coeficiente intelectual en comparación con personas de la misma edad sin este problema. Sin embargo, se pudo determinar dos grupos de pacientes según las habilidades académicas: un grupo con rendimiento promedio y un grupo con rendimiento por debajo del promedio. Los que se encontraban por debajo del promedio necesitaron servicios de ayuda educacional.

Una diferencia notoria en estos grupos se relaciona con ciertas habilidades, ya que el grupo que se encontraba por debajo del promedio presentaba dificultades para hablar y comunicarse, además de dificultades en tareas académicas como la comprensión de lectura y el lenguaje escrito. En cambio, los pacientes con rendimiento promedio, mostraron resultados mucho más fuertes, al mostrar una mejor comprensión lectora y un mejor lenguaje escrito (Spiridigliozzi *et al*, 2017).

Los pacientes con rendimiento por debajo del promedio demostraron habilidades cognitivas no verbales promedio, pero presentan debilidades en el habla, pero con una mejora clínica notable. Los pacientes con rendimiento promedio demostraron tener habilidades cognitivas promedio y menor mejora clínica; sin embargo, las habilidades del habla y lenguaje escrito permanecieron constantes (Spiridigliozzi *et al*, 2017).

Los cambios producidos en el habla y en el lenguaje escrito pueden disminuir en algunos pacientes sobrevivientes de esta enfermedad. Las reducciones en estas habilidades reflejan una discapacidad de aprendizaje, en vez de una disminución en las habilidades cognitivas o una discapacidad intelectual (Spiridigliozzi *et al*, 2017).

Nivel cardíaco

Las alteraciones cardíacas son el punto más importante a tratar en esta enfermedad. Estos síntomas, de no ser tratados, pueden generar consecuencias graves que podrían desencadenar en la muerte. Dichas complicaciones se caracterizan principalmente por hipertrofia cardíaca que ocurre a nivel del ventrículo izquierdo e impide la circulación, el bombeo sanguíneo y pueden generar afecciones secundarias.

Los síntomas a nivel cardíaco son los que caracterizan a esta forma de la enfermedad. El tratamiento ha generado buenos resultados en estas complicaciones desde que el momento en que se aprobó. En el estudio de Pereira *et al* (2008) se ha visto que disminuye la masa ventricular izquierda, lo que genera regresiones de los síntomas, al mismo tiempo que mejora la cardiopatía y la función cardíaca alcanzando sus parámetros normales.

En su investigación, Levine, Kishnani, Chen, Herlong y Li (2008) observaron que pacientes con la forma infantil que recibían el tratamiento manifestaron una reducción en la masa del ventrículo izquierdo, algunos llegando a valores normales. Además, la pared septal y posterior del corazón disminuyeron considerablemente. Para la función ventricular, todos los pacientes del estudio presentaron valores sistólicos normales.

Esto también se comprueba por medio del estudio de Nicolino *et al* (2009), en que los pacientes con masa ventricular izquierda elevada presentaron una disminución en este aspecto luego del tratamiento. Los pacientes sin cambios mantuvieron la masa ventricular izquierda dentro de los rangos normales. Más adelante en el tratamiento, se mostró que habían disminuido la masa ventricular considerablemente.

En una investigación realizada por Yang, Yang, Liao, Huang, Chiang, Ho *et al* (2016) los parámetros cardíacos también mejoraron con la administración del medicamento. La hipertrofia ventricular izquierda mejoró considerablemente después de 3 a 4 meses en tratamiento. Más tarde se mantuvo estable después de 6 meses de tratamiento. La masa ventricular izquierda también disminuyó después del período de tratamiento.

A parte de mejorar estos aspectos, la terapia de reemplazo enzimático revierte la acumulación de glucógeno en las células cardíacas y esto da paso a la disminución de la hipertrofia ventricular (Pereira *et al*, 2008). Además, estas mejoras previenen la aparición de fallas cardíacas

secundarias a dichas complicaciones que ocurren en la enfermedad, por lo que ha demostrado tener buenos efectos en el remodelado cardíaco (Levine *et al*, 2008; Prater *et al*, 2013).

La disminución en la acumulación de glucógeno a nivel cardíaco, se debe principalmente porque el medicamento se encarga de incrementar la actividad de la enzima alfa-glucosidasa ácida. Como consecuencia, la cantidad de glucógeno acumulado en las paredes del corazón disminuye y las funciones cardíacas se optimizan (Nicolino *et al*, 2009). En algunos pacientes la regresión de la hipertrofia cardíaca ocurre independientemente de la edad y del estado de la enfermedad del paciente (Levine *et al*, 2008).

Una forma de evaluar la evolución de las complicaciones cardíacas durante el uso del tratamiento es por medio de la fracción de eyección y la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. Por medio de este parámetro se puede determinar la evolución y la efectividad del tratamiento al verificar la capacidad de funcionamiento del corazón.

Se ha observado que al normalizarse la masa del ventrículo, la fracción de eyección también se normaliza, como la fracción de acortamiento (Levine *et al*, 2008). Antes de iniciar el tratamiento, la fracción de eyección de estos pacientes es muy baja según algunos resultados al encontrarse al 19% de su capacidad. Después de iniciado el tratamiento, esta fracción de eyección aumenta alrededor del 25% al 65% (de León-Ojeda *et al*, 2016). De la misma forma, la fracción de acortamiento aumenta durante el tratamiento en cantidades pequeñas (Prater *et al*, 2013).

La función más afectada en pacientes con la forma clásica de la enfermedad es la cardíaca. Esta función pone en peligro a estos pacientes al presentar hipertrofia en el ventrículo izquierdo, cardiomiopatía y cardiomegalia. Todo esto impide su funcionamiento y puede presentar peligros adicionales que afectan al paciente.

El tratamiento ha mostrado tener la capacidad de revertir estos síntomas de manera efectiva, algunos pacientes tuvieron resultados más rápido que otros; sin embargo, con desenlaces similares para todos los pacientes. Varios estudios manifiestan que la edad o el estado de la enfermedad no influyen en la mejora de estos síntomas, por lo que independientemente del estado del paciente, las funciones cardíacas se estabilizan y producen resultados superiores al realizar exámenes cardíacos (Levine *et al*, 2008; Yang *et al*, 2016).

Algunas investigaciones muestran que después del tratamiento, el corazón vuelve a su forma normal al adelgazar las paredes del corazón, esto genera que el volumen sanguíneo pueda pasar apropiadamente a través del sistema cardíaco. Como consecuencia, toda fracción de eyección disminuye considerablemente, mejorando la función sistólica. Al obtener estos resultados, las posibilidades de una muerte temprana en estos pacientes y la aparición de complicaciones cardíacas y respiratorias disminuyen (Levine *et al*, 2008).

Forma no clásica o atípica

En el caso de la forma no clásica, también llamada “atípica” de la enfermedad, los síntomas se manifiestan paulatinamente. Al igual que la forma clásica, las funciones más afectadas corresponden a la muscular y la respiratoria. La función cardíaca también se encuentra afectada en esta forma; sin embargo, los síntomas no son tan graves y progresan más lentamente, lo que confiere cierta ventaja sobre la otra forma.

De acuerdo con algunas investigaciones realizadas en esta población, las funciones musculares mejoraron considerablemente después de iniciado el tratamiento, pues podían realizar distintos ejercicios sin dificultad, a corto y a largo plazo. Esto se puede observar en pacientes con menor cuantificación de glucógeno en músculos (Schänzer *et al*, 2017). De la misma forma, las funciones respiratorias mostraron buenos resultados al disminuir el tiempo de asistencia respiratoria, incluso en pacientes dependientes de este tipo de apoyo a largo plazo (van Capelle *et al*, 2008) y a corto plazo (Ishigaki, Murakami, Nakanishi, Oda, Sato y Osawa, 2012).

De manera complementaria, en estos pacientes se ha notado cambios que se producen en la fuerza muscular, cuya evidencia son los ejercicios que son capaces de realizar, unido a que presentan más confianza, así como de mayor independencia para practicarlas. Adicionalmente, es considerable mencionar que otras funciones musculares, como el de la alimentación, también mejoraron (Ishigaki *et al*, 2012).

En cuanto a los síntomas cardíacos, empezaron a mostrar resultados positivos pues se disminuye la hipertrofia cardíaca. Además, la cardiomiopatía y las palpitaciones mejoraron al seguir con el tratamiento (Ishigaki *et al*, 2012; Kim, Kim y Eun, 2017). Por su parte, un punto muy interesante es que el desarrollo cognitivo se desarrolla con mayor notoriedad en esta forma de la enfermedad, arrojando resultados por arriba del promedio (Spiridigliozzi *et al*, 2012b).

Debido a que la evolución de los síntomas en la forma atípica de la enfermedad ocurre de manera más lenta, estos pacientes muestran una respuesta al tratamiento más positiva. La edad de estos pacientes no es tan avanzada y el diagnóstico se hace de manera más temprana, las funciones se pueden normalizar con mayor éxito. Esto se une al hecho de que los síntomas cardíacos no son tan prominentes y ayuda a que el tratamiento cumpla su objetivo (Spiridigliozzi *et al*, 2012b). Entre mayor sea la edad de aparición de la enfermedad, hay menos complicaciones cardíacas (Merk, Wibmer, Schumann y Krüger, 2009).

Eficacia heterogénea

A pesar de que el medicamento posee características positivas en el tratamiento de la enfermedad, la respuesta al tratamiento es muy heterogéneo. Una cierta cantidad de pacientes no presentan resultados positivos durante y después del tratamiento. Estos presentan varios factores que no les permite responder bien al tratamiento, por lo que no llegan a mejorar y la enfermedad se agrava con el pasar del tiempo hasta el punto de llegar a fallecer por las complicaciones de la patología.

Diagnóstico de la enfermedad

Un punto importante corresponde al diagnóstico adecuado y conveniente que se les realiza a estos pacientes. Un diagnóstico temprano exhibe mejores resultados en el tratamiento, ya que se inicia anticipadamente y los síntomas no han decrecido, lo que causa mejores respuestas terapéuticas. Pacientes que inician de manera temprana el tratamiento, y con un buen estado clínico, presentan resultados óptimos (Prater *et al*, 2013).

En cambio, si el diagnóstico toma mayor tiempo en efectuarse, el paciente puede deteriorarse, el tratamiento se inicia tarde y la respuesta terapéutica puede que no sea la adecuada. Esto causa como consecuencia resultados terapéuticos escasos y la posible muerte del paciente. Es por esto que algunos estudios indican que un inicio temprano genera mejores resultados, así como la aplicación de un programa de detección ayudaría a obtener resultados positivos (Pereira *et al*, 2008; Prater *et al*, 2013; de León-Ojeda *et al*, 2016).

Esto se confirma en un estudio llevado a cabo en pacientes con la forma clásica de la enfermedad en el que se diagnosticaba la enfermedad y se les administraba el medicamento de manera eficiente. Los participantes respondieron positivamente y cerca de la totalidad mejoró casi

de manera absoluta los síntomas clínicos de la enfermedad. El estudio destaca la buena detección y las estrategias de diagnóstico del programa por los buenos resultados obtenidos (Yang *et al*, 2016).

Genética

Al ser una enfermedad genética, la enfermedad de Pompe presenta diferentes características que identifican a los pacientes que lo padecen. Diferentes mutaciones, así como los estados inmunológicos, ayudan a definir si el tratamiento puede resultar efectivo. De la misma forma, estos aspectos colaboran para verificar el proceso que se debe llevar a cabo para que el tratamiento sea lo más eficaz posible.

El tratamiento no va a presentar resultados positivos en pacientes que presentan mutaciones en que las propiedades de la enfermedad son más graves, no se realizan diagnósticos adecuados y, por tanto, pueden fallecer con mayor rapidez. En cambio, si la mutación presenta propiedades más leves y la velocidad de los síntomas es más lento, se pueden realizar diagnósticos adecuados y el tratamiento tendrá mayor éxito (van Capelle, van der Meijden, van den Hout, Jaeken, Baethmann, Voit *et al*, 2016; de León-Ojeda *et al*, 2016).

Pacientes con las mismas mutaciones pueden ser determinantes para la acción del tratamiento y se puede tener más confianza en su aplicación, es decir, si varios pacientes presentan la misma mutación y el tratamiento obtuvo buenos resultados a lo largo del proceso, la aplicación tendrá éxito en casos futuros. Además, si el diagnóstico es exitoso, se puede aplicar lo más temprano posible (Yang *et al*, 2016).

Material inmunológico reactivo cruzado

Se ha observado que en pacientes CRIM negativos, la mejora de los síntomas es deficiente. Esto se debe principalmente a que la respuesta del tratamiento es pobre por la aparición de anticuerpos en contra del medicamento, lo que genera resistencia. Por esta razón, los síntomas no se optimizan, el progreso de la enfermedad va aumentando y esto provoca que la mayoría de los pacientes mueran en el transcurso del tratamiento (Nicolino *et al*, 2009; Prater *et al*, 2013).

Ante la aparición de anticuerpos, se practica la modulación inmunológica para disminuir su presencia. La modulación inmunológica produce tolerancia inmunológica ante los anticuerpos

desarrollados por el medicamento y disminuye los títulos de anticuerpos. Así, permite que el tratamiento de reemplazo enzimático tenga mayor éxito, por lo que las funciones afectadas y el progreso de la enfermedad mejoran considerablemente y los pacientes viven durante mayor tiempo (Spiridigliozzi *et al*, 2012b; Moravej *et al*, 2016).

El diagnóstico temprano de pacientes CRIM negativos permite el inicio rápido de la modulación inmunológica para que el paciente pueda tolerar mejor el tratamiento. La aplicación temprana de esta técnica puede ayudar a prevenir y disminuir el desarrollo de títulos altos de anticuerpos, lo que resulta en un mejor resultado clínico comparado con pacientes con las mismas características y que continúan el tratamiento normalmente (Banugaria, Prater, Patel, DeArme, Milleson, Sheets *et al*, 2013).

En el estudio realizado por Lacaná *et al* (2012), se vio la evolución de pacientes que siguieron un régimen de modulación inmunológica con diferentes niveles de títulos de anticuerpos. Los pacientes que fueron tratados por este régimen mostraron una supervivencia prolongada, tolerancia inmune al medicamento y síntomas positivos durante la administración del medicamento.

El uso de una dosis alta de este régimen puede presentar resultados positivos en pacientes que no muestran buenos efectos. En el estudio realizado por Rairikar *et al* (2017) se presenta un caso de una paciente que no obtenía resultados positivos en dosis normales del régimen de modulación inmunológica. Ciertos medicamentos no podían ser tolerados debido al desarrollo de infecciones múltiples repetidas después de la implantación de la terapia con estos agentes en el entorno inexperto del tratamiento.

Debido a la aparición de estos problemas, la modulación se suspendió y se siguió solamente con el tratamiento de reemplazo enzimático. En el transcurso del tratamiento, la paciente empezó a desarrollar títulos altos de anticuerpos hasta llegar a un pico muy alto. Esto presentó consecuencias en el progreso del tratamiento, ya que todos los efectos positivos que había tenido anteriormente empezaron a disminuir, generando incluso efectos más graves que antes de iniciar el tratamiento (Rairikar *et al*, 2017).

De esta manera, se inició un régimen alternativo de modulación inmunológica por medio del aumento en la dosis de las inmunoglobulinas por vía intravenosa y en el tiempo de

administración. En vez de administrarlo cada 20 semanas, se empezó a disponer por mes; sin embargo, los anticuerpos que habían reducido anteriormente, aumentaron. Por lo que se cambió el régimen y se daba dos veces por semana. Con esto se mostró mejoría en la movilidad en varias partes del cuerpo, además de una disminución de los anticuerpos (Rairikar *et al*, 2017).

No obstante, existen casos en donde no se aplica esta práctica en pacientes con este tipo de inmunidad y manifiestan resultados superiores en comparación con otros pacientes del mismo tipo. Esto puede ocurrir debido a que la participante del estudio de Abbott, Prater, Banugaria, Richards, Young, Rosenberg *et al* (2011) mostró una persistencia sostenida de títulos de anticuerpos durante todo el tratamiento, en vez de una cantidad absoluta de anticuerpos lo que la ayudó a tener buenos resultados y le permitió tener una respuesta constante durante el tratamiento.

También existen casos en que la aplicación de la modulación inmunológica y la disminución o eliminación de los títulos de anticuerpos no muestran resultados positivos y los pacientes fallecen por la evolución de los síntomas. Estos pacientes son muy vulnerables y una de las razones por lo que esto ocurre es por la gravedad de los síntomas, que no les permite mejorar correctamente (Prater *et al*, 2013).

Estado de la enfermedad

Se ha observado que pacientes con buenas características clínicas llegan a obtener buenos resultados en la terapia. En un estudio, el tratamiento presentó efectos positivos en un grupo de pacientes, en comparación a otros pacientes que no tuvieron buenos resultados, pues poseían funciones cardíacas, respiratorias y musculares favorables antes de iniciar el tratamiento (Nicolino *et al*, 2009).

Antes se creía que la edad era el indicador de la evolución de la enfermedad, pero el estudio revela que el estado clínico de la enfermedad posee mayor influencia en el progreso y por ende en la respuesta del tratamiento. Esto es evidente debido a que pacientes dentro del límite de edad, pero mayores en comparación con otros, tuvieron mejor respuesta al tratamiento. Algunos desarrollaron la habilidad de caminar, mientras que otros no lo lograron debido a la evolución de la patología antes de iniciar el proceso (Nicolino *et al*, 2009).

En el estudio publicado por Moravej *et al* (2016), la eficacia del tratamiento se pudo justificar por los síntomas que presentaban los pacientes antes de iniciar el procedimiento. De la

totalidad de los pacientes que participaron en el estudio, solo una pequeña cantidad logró sobrevivir, estos pacientes solo presentaban complicaciones cardíacas, mientras que el resto murieron al pasar el tiempo de tratamiento, estos pacientes, además de complicaciones cardíacas, presentaban hipotonía generalizada, por lo que es probable que esta alterara los resultados del tratamiento.

Esto demuestra que pacientes con características clínicas deficientes son más propensos a que el tratamiento no presente los mejores resultados o que los efectos se muestren a una velocidad menor. De acuerdo con esta información, estas características pueden justificar la respuesta que pueden tener los pacientes con respecto al tratamiento (Moravej *et al*, 2016).

Duración del tratamiento

Otro aspecto que influye en la respuesta del tratamiento está relacionado con su duración. Este aspecto es un punto importante tomado en consideración en los estudios realizados, ya que algunos estudiaron el efecto a corto plazo, mientras que otros a largo. Estas divisiones permiten determinar la efectividad y las ventajas en ambas situaciones y resulta importante para determinar cuáles pueden ser los resultados clínicos en cada estadio temporal.

En una investigación realizada por Levine *et al* (2008), a pacientes con la forma clásica se les ofreció seguir con el tratamiento luego de un año de estudio. Varios pacientes siguieron con el tratamiento y presentaron más avances y mejoras en la masa ventricular izquierda en comparación con el inicio del tratamiento. Adicionalmente, mostraron ganancias a nivel motor y mejoraron considerablemente el estado de salud.

A pesar de ello, varios de estos pacientes fallecieron durante el período de extensión. La causa principal de esta situación se debe a que padecieron infecciones respiratorias y la mayoría desarrolló neumonía, lo cual complicó el desarrollo clínico produciéndoles la muerte. Se piensa que esto puede deberse principalmente a la variabilidad de actividad enzimática a nivel muscular en algunos pacientes, de manera que hubo una respuesta variable en los músculos de la respiración que no permitió resistir el esfuerzo respiratorio (Levine *et al*, 2008).

Un estudio realizado por Prater *et al* (2013) confirma esta suposición al tratar un grupo de pacientes que presentaron una buena respuesta al tratamiento con mejoras cardíacas y musculares. Sin embargo, empezaron a deteriorarse y tuvieron que aumentar la dosis para verificar si estos

síntomas mejoraban. Estos pacientes presentaron mejoras variables a nivel muscular, por lo que presentaban tasas de deterioro motor variadas, sugiriendo que puede existir un patrón en este grupo de pacientes y un aumento de la dosis no es capaz de detener esta progresión.

La evolución muscular puede definirse por la cantidad de CK, LDH y AST en estos pacientes, los cuales sirven como indicadores de daño muscular persistente. La cantidad de estas enzimas en la enfermedad es elevada, de modo que la disminución de ellos durante el tratamiento es señal de éxito del tratamiento. Sin embargo, los niveles se pueden relacionar con una prognosis pobre a largo plazo, lo que justificaría la degeneración de las funciones musculares y motoras luego de un tiempo con el tratamiento (Yang *et al*, 2016).

Respuesta al tratamiento

Todos estos factores influyen en la respuesta terapéutica del tratamiento, de esta manera los pacientes se pueden dividir en pacientes respondedores altos y en pacientes respondedores limitados. Pacientes respondedores altos se caracterizan ya que pueden realizar movimientos de manera independiente sin algún tipo de apoyo. Mientras que los respondedores limitados, presentan ganancias motoras despreciables y no muestran desarrollo alguno (Spiridigliozzi *et al*, 2012a).

En un estudio por van Capelle *et al* (2008) se encontró que, en comparación con pacientes afectados severamente por la enfermedad, al tratarse de un respondedor alto, el depósito de glucógeno en los músculos desapareció durante el tratamiento, y por medio de una tinción residual lisosomal mínima muestra el balance continuo entre el depósito de glucógeno y su aclaramiento, gracias al tratamiento continuo.

En otra investigación, Schänzer *et al* (2017), por medio del estudio de biopsias musculares, logró diferenciar aquellos pacientes que responden bien al tratamiento y aquellos que no. Así pues, aquellos con buena respuesta mejoraron los síntomas cardíacos y la patología muscular al ver una disminución en la cantidad de glucógeno, mientras que quienes no respondieron bien, no redujeron la cantidad de glucógeno, mostrando un aclaramiento pobre del polisacárido. Asimismo, los síntomas clínicos no mostraron mejoría e incluso presentaron problemas adicionales.

Forma de inicio tardío

En este apartado se expondrán los hallazgos para la forma de aparición tardía de la enfermedad. Estos pacientes se caracterizan por complicaciones que aparecen avanzada la edad, generalmente después de la infancia. Dichas complicaciones se diferencian de la forma infantil en que ni las funciones cardíacas ni las funciones cognitivas se encuentran afectadas; sin embargo, las funciones musculares y respiratorias se van degradando y generando dificultades en el paciente.

El tratamiento se enfoca en la rehabilitación de estas funciones y, a diferencia de los pacientes infantiles, aplican distintos exámenes clínicos y físicos para estudiar la eficacia del tratamiento y evaluar la evolución de la enfermedad. De esta manera, si el tratamiento es efectivo, los pacientes se vuelven menos dependientes de la asistencia respiratoria, y consecuentemente, la capacidad respiratoria y motora aumenta considerablemente.

Nivel muscular

Generalmente, antes de iniciar el tratamiento, la mayoría de los pacientes con la forma de inicio tardío manifiestan dificultades para movilizarse, desplazarse y realizar diversas actividades físicas. Estos problemas se presentan por la debilidad generalizada que se muestra tanto en las extremidades inferiores como superiores, y al mismo tiempo, genera complicaciones adicionales que agravan la evolución de la enfermedad.

Las funciones a nivel muscular son las más afectadas en estos pacientes, pues muestran una disminución conforme progresa la enfermedad. Pacientes tratados con la terapia de reemplazo enzimático han mostrado buenos avances en la recuperación de la enfermedad. De acuerdo con el estudio de Merk *et al* (2009), a quienes se les ha administrado el fármaco han manifestado, en un período de 6 meses de tratamiento, la capacidad de caminar, subir escaleras y la presentación de una disminución de las mialgias.

En períodos más extensos, los pacientes han mostrado tener la capacidad de realizar más actividades. Van der Ploeg, Clemens, Corzo, Escolar, Florence, Groenveld *et al* (2010) indicaron que varios pacientes pudieron caminar mayores distancias en la prueba de caminata de 6 minutos y además presentaron un aumento en la fuerza muscular de distintos músculos. Estos resultados se pueden verificar al compararlos con un grupo control con placebo, este grupo de pacientes mostró un deterioro en la fuerza muscular en varios músculos.

En la investigación realizada por Vielhaber *et al* (2011), los pacientes estudiados mostraron incrementos menores en la fuerza muscular alrededor de los 6 a 8 meses de tratamiento. En los 24 meses de período del tratamiento, se obtuvieron resultados mayores con un aumento relativo de la fuerza entre un 2% y 3%. Adicionalmente, en las pruebas funcionales, las caminatas de 6 minutos mejoraron alrededor de un 25%, mientras que la caminata de 10 minutos y el ascenso de 4 escalones se mantuvieron en niveles normales.

La administración del tratamiento ha permitido la estabilización de las funciones musculares, por lo que aparte de poder caminar una mayor distancia, han logrado subir escaleras y realizar actividades diarias simples, así como domésticas. Papadimas *et al* (2011b) determinaron que algunos pacientes que reciben tratamiento mejoran significativamente la sensación de fatiga, la cual se ve reducida en comparación con el inicio del tratamiento. La fuerza muscular también ha mostrado un incremento importante, pues son capaces de realizar distintos ejercicios sin ayuda.

Al mismo tiempo, la recuperación de estos síntomas también ha permitido que otras complicaciones causadas por estas dificultades, como la fatiga y la intolerancia al ejercicio, progresen. Esto se da, principalmente, por la posibilidad de realizar distintas pruebas y ejercicios sin la necesidad de apoyo adicional (Papadimas *et al*, 2011b; Orlikowski *et al*, 2011; Furusawa, Mori-Yoshimura, Yamamoto, Sakamoto, Wakita, Kobayashi *et al*, 2011).

En la enfermedad de Pompe, no solo los músculos de las extremidades se encuentran afectados, sino también los músculos de la digestión. Estos reducen su capacidad para realizar las funciones requeridas y se generan complicaciones para el paciente, esto repercute en una baja calidad alimenticia en los pacientes. El tratamiento de reemplazo enzimático ha mostrado buenos resultados en la estabilización de estas funciones (Bernstein, Bialer, Mehta y Desnick, 2010).

Varios pacientes han sido tratados con el objetivo de mejorar estos síntomas, y de acuerdo con varias pruebas realizadas, han tenido resultados positivos. El tratamiento ha logrado que síntomas como la diarrea crónica, el vómito, el malestar abdominal y la hinchazón abdominal se resuelvan casi completamente. Estas mejoras se manifiestan poco tiempo después de haber iniciado el tratamiento, lo que ha hecho que los pacientes se alimenten mejor con menos dificultad, y además, puedan aumentar de peso (Bernstein *et al*, 2010).

Estas mejoras a nivel muscular permiten comprobar la eficacia del tratamiento en cuanto a la posibilidad de los pacientes afectados a realizar diferentes actividades físicas. De acuerdo con distintas pruebas realizadas, los pacientes tienen la capacidad de realizar tareas sencillas que antes no podían ejecutar, como por ejemplo, actividades que requieren de mayor esfuerzo de acuerdo con la aplicación de pruebas cronometradas, actividades sin algún tipo de ayuda, así como el sentimiento de mayor independencia (van der Ploeg *et al*, 2010; Vielhaber *et al*, 2011).

En el estudio realizado por Regnery *et al* (2012), la mayoría de los pacientes tratados pudieron completar la prueba de caminata de 6 minutos. En comparación con el inicio del tratamiento, mostraron un progreso considerable a los 12 meses de tratamiento, mientras tanto a los 24 meses de tratamiento se mantuvo constante con una leve mejoría en la distancia recorrida durante el tiempo de prueba.

Como consecuencia de estos efectos, los pacientes afectados manifiestan y presentan una calidad de vida mucho mejor en el transcurso del tratamiento. Antes de empezar, algunos pacientes son dependientes de distintos tipos de ayuda, se encuentran en silla de ruedas o en cama de forma permanente, lo que les imposibilita ejercitarse. Después del tratamiento, estas dificultades se eliminan de manera gradual y los pacientes empiezan a sentirse mejor, con mayores posibilidades de sobrevivir por más tiempo (Papadimas *et al*, 2011b).

Nivel respiratorio

Como consecuencia de las deficiencias a nivel muscular, las funciones pulmonares también se encuentran afectadas, principalmente por los músculos de la respiración. Se presenta debilidad e incapacidad para realizar las actividades funcionales y se producen dificultades para respirar, además de una disminución en su condición. Habitualmente, estas complicaciones llevan a los pacientes a recibir asistencia respiratoria mecánica para poder sobrevivir.

Se ha demostrado que pacientes con tratamiento mejoran la capacidad respiratoria, por medio de un aumento en la fuerza muscular respiratoria, comparado con pacientes que no lo reciben (van der Ploeg *et al*, 2010). Los participantes de la investigación de Merk *et al* (2009) mostraron una reducción de los tiempos de ventilación asistida tiempo después de iniciar el tratamiento. Algunos muestran una tendencia a la estabilización de la función respiratoria en el transcurso del tratamiento, una vez mejorada (Regnery *et al*, 2012; Stepien *et al*, 2016).

Asimismo, los síntomas que acompañan la enfermedad reducen su incidencia considerablemente, la fatiga y la tolerancia que acompañan otras funciones musculares también mejoran. Unido todo esto, en algunos pacientes decrece la evolución de complicaciones pulmonares que pueden aparecer en el transcurso de la enfermedad, por lo que genera una mejor expectativa y calidad de vida en estos pacientes (Papadimas *et al*, 2011b; Perez, Marié, Lacour, Maurage y Wallaert, 2012).

La evolución de las funciones respiratorias se mide principalmente por pruebas de capacidad vital forzada en los pacientes que se encuentran en tratamiento. Este parámetro se utiliza para determinar la capacidad respiratoria que posee los pacientes afectados por la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento (van der Ploeg *et al*, 2010).

Pacientes que mostraron una mejor habilidad para respirar y aumentar su volumen respiratorio, poseen una mayor capacidad vital. El porcentaje de este parámetro aumenta de manera importante, además muestra la evolución de los músculos de la respiración al mejorar su capacidad respiratoria. Al mismo tiempo, se demuestra el progreso del afectado y su buena respuesta hacia el tratamiento (van der Ploeg *et al*, 2010; Stepien *et al*, 2016).

El tratamiento de reemplazo enzimático ha mostrado tener eficacia en la mejora de estos síntomas al estabilizar la fuerza muscular de los músculos de la respiración. De la misma forma, ha podido disminuir la asistencia respiratoria al reducir el tiempo de ventilación o eliminando la dependencia de ventilación asistida. Debido a esto, los pacientes han podido realizar distintos ejercicios gracias a la capacidad que el tratamiento les ha brindado, esto produce que aumente la calidad de vida y puedan vivir sin tantos problemas.

Nivel cardíaco

A nivel cardíaco, los pacientes con la forma de inicio tardío no presentan dificultades a nivel cardiovascular; sin embargo, algunos de ellos presentan dificultades cardíacas que son características de los pacientes con la forma infantil de la enfermedad, pero se presentan con menos intensidad. La gravedad de estos problemas no es tan alta, es decir, los parámetros se encuentran dentro de los niveles normales y no existen anomalías considerables en los exámenes clínicos.

Un estudio realizado por Forsha, Li, Smith, van der Ploeg, Kishnani y Pasquali (2011) en pacientes con la forma tardía de la enfermedad, muestra que menos de la mitad de los pacientes

participantes presentaban por lo menos una anomalía cardíaca, demostrando la baja incidencia de estas disfunciones en los pacientes. No obstante, el estudio indica que el tratamiento de reemplazo enzimático no posee ningún tipo de efecto en las complicaciones cardiovasculares que presentaban los participantes.

Según el estudio, las irregularidades presentadas en los pacientes eran leves, apenas notables en los exámenes realizados. El uso del tratamiento en estos pacientes no mostró cambios significativos en las complicaciones cardíacas ni tampoco mejoras en la capacidad cardíaca de los pacientes evaluados. Sin embargo, a pesar de no presentar cambios importantes, estos se mantuvieron estables sin alguna evolución de estos síntomas (Forsha *et al*, 2011).

Pacientes embarazadas

Con la aprobación del Myozyme como medicamento en el tratamiento de reemplazo enzimático, ha posibilitado que pacientes femeninas tengan la oportunidad de reproducirse y tener una familia. Las ventajas que presenta el tratamiento incluso permite que tanto durante como después del embarazo, la paciente pueda disfrutar de los beneficios del medicamento y reciba apoyo en el desarrollo del bebé.

El uso del medicamento generalmente es suspendido cuando la paciente queda embarazada; esta decisión radica principalmente en prevenir cualquier eventualidad durante la organogénesis en el primer trimestre de embarazo. En algunos embarazos, las pacientes deciden reiniciar el tratamiento después de dar a luz, mientras que otras pacientes deciden volver al proceso durante la gestación.

Cuando se suspende el tratamiento, las pacientes experimentan una reducción en las funciones musculares y respiratorias, mostrando una disminución en la capacidad para realizar diferentes actividades. La reducción en las funciones musculares se manifestó principalmente por debilidad en las extremidades a nivel proximal y distal, mientras que el descenso en las funciones respiratorias se presentó por dificultades subjetivas para respirar. Sin embargo, existen casos en donde algunas pacientes no muestran una disminución de las funciones y se mantienen estables durante el embarazo (Plöckinger, Tiling, Bosanska, Temmesfeld-Wollbrueck, Irlbacher, Mezger *et al*, 2015; Rohman, Scott, Richfield, Ramaswami y Hughes, 2016).

Pasado el período de suspensión, las pacientes vuelven con el protocolo del tratamiento que se encontraban anteriormente. En la mayoría de las pacientes que siguen con el tratamiento, las funciones musculares y respiratorias regresan al estado en el que se encontraban anteriormente, unas de forma más progresiva que otras, pero con resultados positivos. La fuerza muscular vuelve y tienen mayor facilidad para respirar (Plöckinger *et al*, 2015; Rohman *et al*, 2016).

La suspensión del tratamiento no presenta algún peligro para la paciente ni para el bebé. De la misma forma, su continuación no afecta al feto durante el embarazo, las pacientes no presentan dificultades durante la labor de parto y el niño nace sin complicaciones. Por tanto, es totalmente seguro el tratamiento en estas situaciones para ambos casos; sin embargo, es recomendable que se inicie el tratamiento lo más rápido posible después del nacimiento (Rohman *et al*, 2016).

La disminución en estas funciones se debe a que las pacientes sufren grandes cambios durante el embarazo que afectan distintas partes del organismo. Estos cambios fisiológicos, como el aumento de peso y el uso de la fuerza muscular, junto con la enfermedad de Pompe pueden decaer la condición de las pacientes.

Eficacia heterogénea

Al igual que en la forma infantil de la enfermedad, el tratamiento no es exitoso en todos los casos. Existen factores que condicionan a los pacientes y esto genera que una cantidad de ellos no respondan bien al tratamiento. En algunos casos, estos aspectos conllevan a que la enfermedad progrese más o que los pacientes suspendan por completo el proceso al no presentar resultados prometedores.

Estado de la enfermedad

El estado de la enfermedad, al igual que en la forma infantil es determinante en el tratamiento, ya que parece condicionar su éxito. Es por esto que un diagnóstico temprano puede evitar la evolución de la enfermedad y un empeoramiento de los síntomas. Es por esto que se ha observado que pacientes con mejor estado clínico antes de iniciar el tratamiento presentan mejores resultados.

Esto se demuestra gracias a los exámenes realizados en los pacientes, en los que se distingue una mejora de las funciones y un efecto más pronunciado del tratamiento. Las pruebas de capacidad

muscular y la evaluación respiratoria muestran una mejoría en los síntomas de estos pacientes, mostrando un progreso considerable en su condición clínica. Pacientes menos afectados por la enfermedad pueden llegar a presentar una mejor recuperación al utilizar el tratamiento en comparación con pacientes más afectados (van der Ploeg *et al*, 2010; Regnery *et al*, 2012; Park *et al*, 2014).

En el caso de quienes poseen una condición clínica más severa, se presenta mayor trabajo en recuperarse de la enfermedad, pues el tratamiento puede actuar lentamente o no hacerlo del todo. Una pequeña cantidad de pacientes muestran una estabilización en las funciones aunque apenas leves o moderadas; sin embargo, la mayoría manifiestan un descenso en las funciones (Regnery *et al*, 2012; Park *et al*, 2014).

Existe una cantidad de pacientes que no responden al tratamiento, es decir, las funciones motoras o las respiratorias no muestran ningún tipo de avance. Esto ocurre principalmente porque los síntomas están en una condición muy grave. Síntomas como insuficiencia respiratoria terminal, dependencia de la silla de ruedas y del soporte respiratorio influyen el resultado del tratamiento. Ante estos resultados, los pacientes deciden suspender el tratamiento (Papadimas *et al*, 2011b; Stepien *et al*, 2016).

Las diferencias en los resultados del tratamiento se deben a distintas razones clínicas del paciente afectado. A nivel muscular una mejora leve o moderada se debe a la velocidad de acción del medicamento, el cual está limitado por el daño sustancial que poseen las fibras musculares y el tejido muscular. Dependiendo de su estado, la respuesta al tratamiento puede variar; esto también va acompañado de la velocidad en el aclaramiento del glucógeno que puede ser un factor importante en la recuperación de la función muscular (van der Ploeg *et al*, 2010).

Se sugiere que la falta de respuesta al tratamiento en casos severos se debe a que la arquitectura de la fibra del músculo esquelético se encuentra destruido, imposibilitando la acción del medicamento (Papadimas *et al*, 2011b; Park *et al*, 2014). Por su parte, se indica que procesos autofágicos en fibras del músculo esquelético pueden causar disfunciones de procesos endocíticos y la formación de números vacuolas autofágicas, lo cual puede variar el objetivo del medicamento, conllevando a daños irreversibles en las fibras musculares (Park *et al*, 2014).

Otros casos indican que de acuerdo con la composición corporal, la cantidad de enzimas presentes o las que pueden llegar gracias al tratamiento en el tejido muscular puede variar en distintos grupos musculares. También, es posible que en estos grupos musculares la concentración de los receptores de la enzima sea diferente y cause reacciones con diferente intensidad. Esto explicaría cómo unos grupos musculares se mejoran mientras que otros permanecen estables o decaen durante o después del tratamiento (Stepien *et al*, 2016).

En el caso de las funciones respiratorias, estos se encuentran muy relacionadas con la fuerza muscular, ya que los músculos de la respiración también se debilitan y su rendimiento va disminuyendo. Por esta razón, se presentan dificultades respiratorias, existen complicaciones durante el sueño y los pacientes pueden estar largos periodos con asistencia respiratoria, incluso las 24 horas.

Los problemas que se presentan en pacientes muy avanzados corresponden a la aparición de infecciones respiratorias que afectan gravemente el curso de la enfermedad. Varios pacientes mostraron estos síntomas durante el tratamiento, lo que les impidió continuar con el proceso. De la misma manera, se presentan complicaciones respiratorias durante el sueño y se afecta la calidad de vida de los pacientes (Stepien *et al*, 2016).

La eficacia del tratamiento en estas funciones se explica de la misma manera que en las funciones musculares. Uno de estos aspectos que explica esta relación es el rendimiento respiratorio, el cual se relaciona con la fuerza diafragmática; así se puede distinguir la fuerza muscular en este grupo de músculos. Este aspecto se puede observar en la capacidad vital, el cual puede explicar la eficacia del tratamiento en estos pacientes y su evolución durante el transcurso del proceso (Vielhaber *et al*, 2011).

Existen casos de pacientes con un estado muy severo de la enfermedad, pero responden bien al tratamiento y manifiestan resultados positivos en la evolución de los síntomas. En un estudio de Case *et al* (2008), una paciente de edad avanzada presentaba debilitamiento en las extremidades inferiores y fatiga, además de obesidad, dolor, intolerancia al ejercicio y era dependiente del soporte respiratorio.

Al iniciar el tratamiento, la paciente empezó a mostrar mejoras leves en las funciones motoras, más adelante estas incrementaron considerablemente. Las funciones respiratorias también

mejoraron y el soporte respiratorio fue discontinuado. Al mismo tiempo, la capacidad para realizar ejercicios aumentó, el dolor disminuyó y pudo perder peso luego de estos resultados a los dos años de tratamiento (Case *et al*, 2008).

Este caso correspondía al primero en la que un paciente en un estado muy avanzado de la enfermedad mostraba una estabilización óptima de los síntomas. De acuerdo con el estudio, los resultados positivos presentados en esta paciente se deben a la relación entre el tratamiento y la capacidad de realizar ejercicio y controlar el peso. Adicionalmente, la paciente no presentó una respuesta inmune ante el medicamento durante todo el período de tratamiento, lo que también podría explicar los buenos resultados que mostró (Case *et al*, 2008).

Otras investigaciones han estudiado estos casos en pacientes con funciones respiratorias severamente afectadas y que necesitan de asistencia respiratoria debido a la gravedad de la función diafragmática. Algunos pacientes tratados muestran una disminución, aunque leve, en el tiempo de ventilación asistida, mientras que las funciones musculares mostraron una mejoría por medio del aumento en la fuerza muscular de las extremidades superiores (Orlikowski *et al*, 2011).

En cuanto a las funciones cardíacas, estos pacientes no se encuentran afectados, esto puede ocurrir debido a que los pacientes con la forma de inicio tardío aún presentan un residuo de actividad enzimática. Por ello, la acumulación de glucógeno en el corazón no es tan pronunciada comparada con la de pacientes con la forma infantil. Esto podría explicar por qué las complicaciones cardíacas son leves y no presentan un peligro grave (a diferencia de la otra forma del padecimiento) y además demuestra que la acción del tratamiento en este aspecto no es tan apreciable como en otras funciones en esta forma de la enfermedad (Forsha *et al*, 2011).

Una cantidad de pacientes graves tratados muestran una mejora considerable de los síntomas musculares, mostrando la capacidad de realizar distintas actividades sencillas. Algunos pacientes logran cambiar de posición, ponerse de pie, acostarse, moverse de un lugar a otro, realizar movimientos simples e incluso actividades más complejas como manejar. Cabe destacar que las funciones respiratorias muestran un progreso considerable al disminuir el tiempo de ventilación o se llega a eliminar por completo (Furusawa *et al*, 2011).

Estos efectos aparecen en mayor concentración en el primer año de vida de tratamiento, los resultados se mantienen en el segundo año de vida, resultan menores en comparación con el primer

año, pero con mejor resultado que antes de iniciar el tratamiento. Esto se debe a que se normaliza la función celular y se reduce la acumulación de glucógeno en miotubos sobrevivientes, seguido de una regeneración de las miofibrillas, lo que demuestra la acción del medicamento a nivel intracelular (Furusawa *et al*, 2011).

Las respuestas al tratamiento pueden variar dependiendo de la tasa de progresión de la enfermedad, el cual se relaciona con la gravedad de los síntomas. Los cambios producidos en los pacientes no son dramáticos, pero son evidentes y generan una buena percepción del tratamiento. Se ha observado que los efectos en el primer año del proceso son los más importantes al mostrar buenos resultados, por lo que es recomendable no suspender el tratamiento durante este período, ya que también se ha visto que estas respuestas se mantienen al continuarlo en los años siguientes (Orlikowski *et al*, 2011; Furusawa *et al*, 2011).

La suspensión del tratamiento o cambios en la forma de administración puede llevar a que no se mejoren los síntomas de manera adecuada y se generen consecuencias negativas. Cambios en la frecuencia de la administración del medicamento podrían llevar a una disminución de los síntomas neuromusculares en diferentes grados, mostrando una decadencia en el desempeño clínico y físico de los pacientes (Jurecka, Żuber, Opoka-Winiarska, Węgrzyn y Tyłki-Szymańska, 2012).

La re-administración del medicamento en la frecuencia habitual, genera una mejora de los síntomas afectados, volviendo al desempeño normal que se presentaba anteriormente. De esta manera, mantener la frecuencia del tratamiento permite que se alcancen resultados óptimos en la clínica de los pacientes, aunque la enfermedad se encuentre en un estado muy severo (Jurecka *et al*, 2012).

Genética

En cuanto a la genética que puede presentar este grupo de pacientes, parece que no influye mucho en la evolución de la enfermedad o en la respuesta del tratamiento. Un estudio publicado por Papadimas *et al* (2011b), pacientes con mutaciones iguales presentaban diferentes progresos de la enfermedad; mientras que otros pacientes con una mutación que es considerada por presentar una predisposición más severa de la enfermedad, mantuvieron un buen estado de salud.

De acuerdo con estos hallazgos, los investigadores indican que ni el fenotipo de la enfermedad, la prognosis del paciente, ni la eficacia del tratamiento de reemplazo enzimático pueden ser determinados exactamente solo tomando como base las mutaciones específicas. Otros factores pueden contribuir potencialmente a los síntomas clínicos y la severidad de la enfermedad. Uno de estos corresponde a la actividad enzimática residual, que puede ser determinante en la acción del tratamiento, al prevenir o revertir las manifestaciones clínicas (Papadimas *et al*, 2011b).

En la investigación realizada por Masat *et al* (2016), en comparación con otros desórdenes genéticos, se revela que no existe una correlación entre la mutación que presenta el paciente, el desarrollo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Esto se debe a que estos pacientes son típicamente CRIM positivos y pueden existir otros factores genéticos que influyan en la respuesta al tratamiento.

Aparición de anticuerpos IgG

La administración del medicamento puede traer como consecuencia la aparición de anticuerpos en la persona afectada, ya que el principio activo corresponde a una copia de la enzima humana a partir de la tecnología de ADN recombinante en ovarios de hámster chinos. De esta manera, se obtiene la enzima adecuada para poder aplicarla en estos pacientes y así estabilizar la enfermedad.

Sin embargo, al producirse a partir de tecnología de ADN recombinante, el cuerpo no reconoce la enzima como tal por lo que genera anticuerpos que afectan la acción del medicamento. Como consecuencia, se pueden presentar títulos variables de anticuerpos IgG; mientras unos no presentan o producen una cantidad leve, otros producen altos títulos de estos anticuerpos que se convierten en un impedimento grave para el éxito del tratamiento.

En un estudio publicado por Patel *et al* (2012), se estudió la aparición de anticuerpos elevados en 3 de 60 pacientes con enfermedad de Pompe y su relación con la eficacia del tratamiento. En los pacientes estudiados, la elevación de anticuerpos ocurrió de forma variable, unos de forma más temprana que otros, ya que en un paciente se presentó a las 62 semanas, otro a las 68 semanas y el último a las 102 semanas de tratamiento.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento empezaron a mostrar efectos positivos a nivel muscular y motor, pudieron caminar y dieron resultados positivos en las pruebas clínicas, además

de ser capaces de llevar a cabo ciertas actividades físicas. Al pasar el tiempo, los niveles de anticuerpos fueron aumentando, produciendo que las mejores clínicas que obtuvieron al iniciar el tratamiento disminuyeran (Patel *et al*, 2012).

Las pruebas funcionales cronometradas, como la caminata de 6 minutos y el ascenso y descenso de 4 escalones, mostraron disminuciones clínicas importantes. Luego de cierto tiempo, estos resultados eran cada vez más negativos y la calidad de vida de las pacientes se iba deteriorando. Incluso uno de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento, ya que las condiciones negativas evolucionaron con cada administración del medicamento (Patel *et al*, 2012).

Los investigadores del estudio indican que la aparición de anticuerpos ocurre principalmente al inicio del tratamiento y se da un aumento gradual durante el curso de la aplicación. Además, plantean que después de la suspensión del tratamiento, los anticuerpos no desaparecen al instante, sino que van disminuyendo progresivamente (Patel *et al*, 2012).

En algunos pacientes afectados, los niveles altos de estos anticuerpos IgG hacen que la condición clínica sea más grave que antes del inicio del tratamiento. Los investigadores recomiendan que aquellos pacientes que estén predispuestos a presentar altos niveles de estas glucoproteínas reciban terapia de modulación inmunológica para evitar reacciones al tratamiento y, a la vez, prevenir el desarrollo de anticuerpos que afecten la efectividad (Patel *et al*, 2012).

Masat *et al* (2016), evalúa la aparición de anticuerpos en pacientes que han estado en terapia de reemplazo enzimático por alrededor de 3 años. La investigación examinó casos de 28 pacientes en tratamiento de reemplazo enzimático y analizó la historia clínica durante la duración del tratamiento, y así evaluar la evolución clínica tomando en cuenta los resultados inmunológicos de los pacientes. Cabe destacar que ninguno utilizó modulación inmunológica para estabilizar estos anticuerpos.

El estudio indica que los pacientes muestran cantidades elevadas de anticuerpos durante los primeros mil días de tratamiento, no obstante, estos niveles van disminuyendo conforme progresa el tratamiento y pueden llegar a desaparecer. A pesar de la presencia de actividad residual enzimática, pueden brotar títulos de anticuerpos incluso a niveles elevados que afectan la eficacia del tratamiento (Masat *et al*, 2016).

El aumento en los niveles de anticuerpos IgG no neutralizantes en pacientes tratados a largo plazo, puede reflejar la desensibilización al inmunógeno, y también explica la exposición crónica al antígeno. Los niveles residuales de anticuerpos IgG no neutralizantes, la activación de células T y la baja respuesta al antígeno, lleva a un efecto modulador inmunológico mediado por la exposición a largo plazo del antígeno. Esto causa, como consecuencia, que el tratamiento mantenga su eficacia y no afecte a estos pacientes a largo plazo (Masat *et al*, 2016).

La aparición de anticuerpos en pacientes que reciben el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo no implica un riesgo importante, ya que pueden desaparecer con el tiempo y mantener la eficacia del medicamento. Puede afectar al inicio, ya que aumenta la cantidad de anticuerpos, pero disminuirán con el tiempo. Los investigadores también recomiendan el uso de terapia de modulación en casos de pacientes con alta respuesta inmunológica para estabilizar el proceso (Masat *et al* 2016).

Además, el estudio indica que no existe correlación entre las respuestas inmunes a largo plazo y los resultados de las pruebas clínicas motoras y respiratorias. Esto puede ocurrir por diferentes razones, incluyendo que las respuestas inmunológicas medidas eran más consistentes con la falta de respuesta al tratamiento que por la inmunidad, bajos niveles de anticuerpos no neutralizantes y el hecho de que algunas se realizaron tiempo después de que los anticuerpos llegaron a su punto más alto (Masat *et al*, 2016).

Esto también se ve reflejado en varios estudios llevados a cabo en pacientes con la forma de aparición tardía de la enfermedad. La mayoría de los pacientes muestran un aumento de los anticuerpos; sin embargo, se observa que disminuyen durante el transcurso del tratamiento, incluso hasta el final (van der Ploeg *et al*, 2010). En otros casos, la aparición de anticuerpos no afecta el progreso del tratamiento (Orlikowski *et al*, 2011; Furusawa *et al*, 2011), mientras que ha habido otros casos en que el alto nivel de anticuerpos impide el seguimiento del tratamiento (Regnery *et al*, 2012).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento no es un aspecto que influye de manera importante la eficacia del tratamiento, no obstante cabe enfatizar en qué momento de la terapia el medicamento presenta

el pico de mayor acción. Este aspecto está relacionado por distintos elementos que influyen en el curso de la enfermedad y como consecuencia, en la validez del tratamiento.

La eficacia del tratamiento se presenta principalmente al inicio, aproximadamente a los 6 meses de aplicarse. En este momento se presentan mejoras a nivel muscular y respiratorio y los pacientes empiezan a sentir los cambios en su salud y en su calidad de vida. Las pruebas clínicas cronometradas presentan un avance de las funciones afectadas, la habilidad de caminar y de realizar distintas actividades físicas se presenta en este periodo (Case *et al*, 2008; Merk *et al*, 2009; Papadimas *et al*, 2011b; Patel, Banugaria, Case, Wenninger, Schoser *et al*, 2012; Andreassen, Schlütter, Vissing y Andersen, 2014).

La presencia de las enzimas lactato deshidrogenasa, aspartato y alanina aminotransferasa también pueden indicar el éxito del tratamiento en estos pacientes. En este período se presenta una disminución considerable de estas enzimas, lo que indica una disminución en la destrucción celular debido a la acumulación de glucógeno en músculo esquelético y en hígado (Merk *et al*, 2009).

Conforme pasa el tiempo y el transcurso del tratamiento, algunos pacientes muestran una decadencia en las funciones, otros presentan efectos secundarios que no aparecieron al inicio del tratamiento. Estos eventos ocurren principalmente por aspectos propios de la enfermedad, especialmente por el estado en que se encuentre, por la aparición de anticuerpos en este período y por la predisposición de algunos pacientes a sufrir reacciones adversas.

En la publicación de Stepien *et al* (2016), ciertos parámetros respiratorios disminuyeron al pasar años después del tratamiento. La capacidad vital forzada aumentó después de 2 años de tratamiento; sin embargo, esta mostró una disminución a los 5 años, decreciendo más que en el momento anterior al inicio del tratamiento. De igual manera, la asistencia respiratoria no invasiva aumentó después de 5 años de tratamiento. Sin embargo, estos resultados aparecieron en muy pocos pacientes.

A partir de este punto, se puede seguir en dos direcciones; que el paciente continúe o que suspenda el tratamiento por la aparición de efectos secundarios o de anticuerpos que le imposibilitan continuar con el procedimiento. En este caso, se utiliza modulación inmunológica para tratar estos casos y así seguir con el proceso.

Debido a la variabilidad que existe en todos los pacientes que padecen la enfermedad, puede pasar que el paciente se estabilice durante el tiempo del proceso; esto ocurre especialmente en pacientes con una evolución más leve de la enfermedad. También puede ocurrir que el paciente, después de un tiempo prolongado con el procedimiento, no muestre signos positivos en ningún momento, por lo que termina por abandonarlo. Esto se debe a la evolución elevada de la enfermedad, pues el medicamento ya no puede realizar algún tipo de acción (Papadimas *et al*, 2011b).

Seguridad

El segundo objetivo de la investigación se enfoca en la seguridad que posee el tratamiento de reemplazo enzimático. Como todo medicamento, el Myozyme presenta efectos secundarios que pueden producir molestias a los pacientes y que pueden influenciar el transcurso del tratamiento. Este apartado trata de determinar las reacciones adversas que se han presentado durante la administración y las consecuencias que surgen en pacientes con las distintas formas de aparición de la enfermedad, así como las medidas tomadas en eventos graves.

La aparición de eventos adversos también corresponde a un factor que puede influir en el éxito del tratamiento. Dependiendo del grado de las reacciones que se manifiesten, puede afectarse el proceso, por lo que se podría presentar un lento progreso positivo de las funciones afectadas, así como de los efectos del medicamento, hasta llegar a la suspensión del tratamiento por la excesiva exposición de efectos secundarios.

Al recibir el tratamiento, los pacientes pueden presentar síntomas leves, moderados e incluso severos. Los leves aparecen de manera más habitual, mientras que la frecuencia de las reacciones más severas, como las de hipersensibilidad, es más limitada. Adicionalmente, pueden aparecer reacciones no relacionadas con el medicamento que pueden afectar a los pacientes de igual manera. Estos reciben tratamiento para ayudar a mitigar los síntomas y poder continuar con el proceso.

Independientemente del tipo de reacciones que se presenten en los pacientes, la frecuencia de los efectos puede variar. En algunos pacientes pueden aparecer una vez, que luego del control respectivo no vuelven a ocurrir; en otras ocasiones, pueden aparecer más de una vez incluso

después de controlarlas, por lo que requieren cuidados más fuertes para disminuir su intensidad y que el paciente continúe.

Aquellos que presentan reacciones adversas pueden recibir tratamiento para tratar los efectos relacionados y así continuar el tratamiento de manera adecuada. El trato de las reacciones puede abarcar desde cambios en la infusión del medicamento, la mejora de los síntomas hasta la aplicación de técnicas de desensibilización en pacientes que manifiestan reacciones de hipersensibilidad.

El tiempo de aparición de las reacciones puede ser muy variada, en la mayoría de los casos que se presentan efectos secundarios, ocurren tiempo después de la primera infusión. En algunos estudios realizados en un período de 6 meses, los investigadores indican que no se notan eventos adversos en pacientes que reciben el tratamiento. La mayoría de los efectos ocurren principalmente después de pasado este período (Merk *et al*, 2008; de León-Ojeda *et al*, 2016).

Forma infantil

Forma clásica y no clásica

En el caso de pacientes con la forma infantil de la enfermedad la aparición de efectos secundarios resulta en una situación que puede afectar el progreso del tratamiento. Estos efectos deben ser estudiados adecuadamente para conocer el proceso a seguir y así poder evitar futuras reacciones.

Varios estudios indican la aparición de reacciones adversas en pacientes tratados con el medicamento, ocurren a un poco más de la mitad de los pacientes que reciben el tratamiento de reemplazo enzimático. Los efectos secundarios que se presentan comúnmente están asociados con su infusión, ya que la administración se realiza por vía intravenosa, y generalmente, los efectos que ocurren son leves (Corzo, Byrne, Hwu, Leslie, Mandel, Nicolino *et al*, 2008; Nicolino *et al*, 2009; El-Gharbawy, Mackey, DeArmey, Westby, Grinnell, Malovrh *et al*, 2011).

En este tipo de pacientes, los eventos de grado menor producen síntomas no específicos, algunos son dolores de cabeza, mareos, náuseas, vómito, fatiga, sudor, así como prurito durante o después del tratamiento. Reacciones severas o reacciones de hipersensibilidad varían de reacciones

limitadas a multisistémicas que incluyen manifestaciones cardíacas, respiratorias, cutáneas o gastrointestinales (El-Gharbawy *et al*, 2011).

La aparición de reacciones de hipersensibilidad se relaciona con la expresión de anticuerpos IgE. La expresión de estos manifiesta si el paciente es sensible a la administración del medicamento y la posibilidad de presentar reacciones adversas severas. Sin embargo, la expresión de estos anticuerpos no ocurre en todos los casos de hipersensibilidad, pues hay casos en que suceden estos eventos y son IgE negativos. Esto muestra que la lectura de estos anticuerpos no siempre indica reacciones de hipersensibilidad en los pacientes (Nicolino *et al*, 2009; El-Gharbawy *et al*, 2011).

En un estudio por Chien y Hwu (2007), se menciona que las reacciones adversas producidas en estos pacientes debido al medicamento son de gravedad leve y se pueden resolver por medio de pre-medicación antihistamínica que ayudan a controlar los efectos, y así continuar con el tratamiento sin ningún problema.

En la investigación realizada por Nicolino *et al* (2009) las reacciones relacionadas con la infusión del tratamiento corresponden a desórdenes cutáneos y subcutáneos, desórdenes vasculares, aumento de la presión sanguínea y aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca como los eventos más comunes. Seguido de enrojecimiento, desaturación de oxígeno, urticaria, pirexia, tos, taquipnea como los eventos menos frecuentes.

Por su lado, van Capelle *et al* (2008) señalan la aparición de reacciones leves relacionadas con la infusión del medicamento, principalmente de escalofríos. Otro estudio indica la presentación de reacciones como fiebre, dolor de cuerpo y reacciones alérgicas; reacciones más graves que las anteriores no aparecieron (Moravej *et al*, 2016).

Mientras que estos eventos corresponden a reacciones secundarias propias reportadas del medicamento, también ocurren reacciones más severas que afectan el progreso del tratamiento. No obstante, a pesar de la gravedad que presentan, estas reacciones aparecen con menos frecuencia, generando una seguridad positiva con respecto al tratamiento.

En un artículo publicado por El-Gharbawy *et al* (2011), pacientes tratados con el medicamento empezaron a manifestar reacciones después de realizar varias infusiones. Uno de los dos pacientes tratados inició con síntomas recurrentes de urticaria; sin embargo, luego de cada

infusión el paciente empezó a sentirse más irritado y agitado y la urticaria continuó apareciendo. Seguidamente, la urticaria fue más generalizada y apareció en tronco y extremidades.

El segundo paciente en estudio, empezó a presentar signos leves como enrojecimiento, agitación hasta evolucionar a síntomas más graves como aumento de secreciones traqueotomales, hipotensión, taquicardia y distrés respiratorio con hipoxia, seguido de letargo, bradicardia y una disminución de la respuesta. Luego de varios cambios en las siguientes infusiones, las reacciones sistémicas continuaron apareciendo, poniendo en peligro la condición del paciente (El-Gharbawy *et al*, 2011).

En un estudio llevado a cabo con participantes con la forma infantil de la enfermedad, de Chien, Hwu, Lee, Tsai, Koeber, Tsai *et al* (2017), se indica la utilización del albuterol (salbutamol) como tratamiento adyuvante durante la terapia de reemplazo enzimático. Se reportaron reacciones adversas leves relacionadas con el Myozyme, las cuales incluían taquicardia, incremento de la presión sanguínea y aumento de la frecuencia urinaria. La eliminación de estos síntomas se produjo por medio de la disminución de la dosis o deteniendo la administración del medicamento. Todos los pacientes resumieron el tratamiento sin ningún tipo de problema.

Además de estas situaciones, existen algunos casos especiales en que los pacientes no manifiestan estas reacciones y continúan con el curso del tratamiento normalmente. En el estudio publicado por de León-Ojeda *et al* (2016), los participantes de la investigación no presentaron reacciones adversas durante todo el transcurso del tratamiento, un caso especial en los estudios realizados acerca de esta enfermedad.

En estos pacientes, la aparición de estas reacciones ocurre con mayor intensidad, ya que pueden presentar material inmunológico reactivo cruzado negativo. Esta situación hace que los anticuerpos se den en cantidades elevadas y afecten el tratamiento (Banugaria *et al*, 2013).

Generalmente, uno de los primeros pasos para tratar pacientes que presentan reacciones adversas es por medio de pre-mediación en las siguientes infusiones para evitar la aparición de dichos síntomas. Por lo general, se administran antihistamínicos, antipiréticos, analgésicos y corticoesteroides. Esta práctica es seguida de interrupciones cortas de la infusión o una disminución en la velocidad de su infusión (El-Gharbawy *et al*, 2011).

Esto se puede observar en varios estudios que se llevaron a cabo en estos pacientes. Uno realizado por Nicolino *et al* (2009), las reacciones se manejaron disminuyendo la tasa de infusión o deteniéndola temporalmente para posteriormente administrar tratamiento sintomático. Todos los pacientes que manifestaron reacciones adversas se recuperaron positivamente, mientras que quienes necesitaron tratamiento sintomático reestablecieron las condiciones clínicas y pudieron continuar con el tratamiento normalmente.

En el caso de pacientes que presentan reacciones sistémicas o de hipersensibilidad, el tratamiento se enfoca en realizar procedimientos de desensibilización para que los pacientes puedan tolerar el tratamiento. La desensibilización se utiliza como último recurso en casos en que los métodos para prevenir reacciones severas y recurrentes de los síntomas a nivel sistémico no han dado resultado (El-Gharbawy *et al*, 2011).

Los pacientes que sufrieron reacciones de hipersensibilidad siguieron un procedimiento de desensibilización luego del consentimiento de los padres. Una vez iniciado el proceso, los pacientes empezaron a recibir el tratamiento gradualmente, aumentando la dosis en cada infusión hasta no manifestar algún tipo de reacción (El-Gharbawy *et al*, 2011).

Por cada infusión, los pacientes presentaban ciertas reacciones a pesar de que la dosis empleada era menor a la estándar, sin embargo, estos síntomas fueron tratados y realizaron cambios en el protocolo de infusión; durante las siguientes infusiones, la dosis aumentó hasta en un punto de tolerancia. El procedimiento continuó hasta que los pacientes no presentaran reacciones adversas en infusiones consecutivas, por lo que se llegó a administrar la dosis normal de medicamento sin complicaciones (El-Gharbawy *et al*, 2011).

Luego de estos procedimientos, los pacientes llegaron a recibir la dosis estándar del medicamento durante cada infusión sin ningún tipo de dificultades. Pudieron continuar efectivamente con el tratamiento y empezaron a mostrar signos positivos en los síntomas y en las funciones afectadas por la patología, manteniéndose estables (El-Gharbawy *et al*, 2011).

En otros casos, para aquellos que presentaron efectos secundarios, la medicación por las reacciones ha sido un medio efectivo para continuar el proceso. La manifestación de reacciones adversas en esta forma de la enfermedad no ha detenido el curso del tratamiento; las medidas que se toman para controlar estos síntomas permiten que los pacientes continúen, independientemente

de la gravedad de los síntomas presentados (Nicolino *et al*, 2009; Levine *et al*, 2008; Moravej *et al*, 2016).

Las muertes que han ocurrido en estos pacientes durante el estudio se deben principalmente por complicaciones de la enfermedad que van evolucionando progresivamente y ocurren principalmente durante el primer año de vida. Causas cardíacas y respiratorias como paro cardíaco o cardiorrespiratorio, edema agudo pulmonar, neumonía, arritmias y las infecciones pulmonares corresponden a las principales razones de la muerte de estos pacientes. En algunas ocasiones la evolución de los síntomas y el inicio tardío del tratamiento influyen en el destino de estos pacientes (Nicolino *et al*, 2009; Levine *et al*, 2008; Moravej *et al*, 2016).

Forma de inicio tardío

Al igual que en la forma infantil de la enfermedad, los pacientes con la forma de inicio tardío también pueden presentar reacciones adversas debido a la administración del medicamento. Sin embargo, en comparación con la forma infantil, estas son menos frecuentes y la intensidad es menos evidente, lo que genera una mejor respuesta y la continuación efectiva del tratamiento (Masat *et al*, 2016).

En una publicación de Vielhaber *et al* (2011) que estudió la eficacia del tratamiento en dos pacientes con la forma tardía de la enfermedad por 24 meses, indica que uno de los pacientes tuvo que recibir tratamiento antihistamínico antes de cada infusión por presentar un episodio de rash cutáneo leve en la espalda sin presentar reacciones cardiovasculares. El otro paciente no presentó reacciones durante este período y ambos continuaron con el tratamiento normalmente.

En el estudio publicado por van der Ploeg *et al* (2010), en pacientes con la forma de inicio tardío, se presentaron reacciones leves aunque la mayoría no se relacionaban con el medicamento. Sin embargo, aquellas que sí lo estaban se presentaron en menos de la mitad de los pacientes, los efectos no eran muy serios y se pudieron resolver sin necesidad de suspender el proceso.

También hubo pacientes que manifestaron reacciones anafilácticas, alérgicas y de infusión, como urticaria, enrojecimiento, molestias en el pecho, vómito y aumento de la presión sanguínea, estos efectos ocurrieron en mucha menor cantidad. Quienes presentaron reacciones anafilácticas mostraron reacciones respiratorias, cutáneas y edema severo de lengua; algunos de estos suspendieron el tratamiento (van der Ploeg *et al*, 2010).

En otra investigación publicada por Orlikowski *et al* (2011) se presentó una variedad de efectos en los 5 pacientes avanzados de la enfermedad que participaron del estudio, ya que se manifestaron numerosos reportes de reacciones durante los 12 meses que perduró el proceso. Se presentó una hemorragia traqueal severa que desencadenó la muerte del paciente; sin embargo, se determinó que no estaba relacionada con el tratamiento.

En el estudio se manifestaron reacciones de leves a moderadas que se reportaron después del tratamiento. En total fueron 58 reportes, de los cuales solo 5 estaban asociados con el tratamiento, los cuales incluían eritema en el sitio de infusión, una reacción asociada con la infusión que consistía de pirexia y de calambres musculares. No se observaron síntomas de enfermedad inmunitaria o de hipersensibilidad como resultado de la aplicación del medicamento. Ninguna de estas reacciones representó la suspensión del curso del tratamiento (Orlikowski *et al*, 2011).

Otro estudio realizado en 5 pacientes avanzados de la enfermedad, informó sobre la aparición de reacciones adversas en un período de 2 años. Sin embargo, en comparación con el estudio anterior, la cantidad de reacciones fue mínima, un paciente presentó *rash* cutáneo inmediatamente después de la infusión del Myozyme, mientras que el resto de los pacientes no experimentaron algún tipo de reacción asociada con la infusión. La reacción que presentó el paciente desapareció completamente después de administrársele antihistamínicos (Furusawa *et al*, 2011).

En el estudio llevado a cabo por Regnery *et al* (2012) en pacientes con la forma tardía de la enfermedad por 36 meses se presentaron distintas reacciones, especialmente de leve a moderada intensidad. De los 38 pacientes que participaron en el estudio, 4 pacientes recibieron medicación antihistamínica antes de iniciar la infusión, 3 pacientes recibieron tratamiento antihistamínico y corticoesteroide después de mostrar reacciones como eritema, taquicardia, caída de la saturación de oxígeno, exantema y prurito durante o después de 6 horas de infusión. La medicación respondió bien, lo que les permitió a los pacientes continuar con el tratamiento.

La aparición de reacciones graves sucede con menos frecuencia; sin embargo, afecta el progreso del tratamiento. Kim *et al* (2014) indican la presencia de eventos adversos severos en dos de los 5 pacientes del estudio. El primer paciente tuvo que abandonar el tratamiento debido a la aparición persistente de reacciones como disnea, taquicardia e hipotensión durante o después de cada infusión.

Debido a la recurrencia de estos síntomas, se le empezó a administrar medicamentos como corticoesteroides y antihistamínicos antes de cada infusión para aminorar estos efectos. No obstante, a pesar de estas medidas las reacciones continuaron apareciendo, aumentando la gravedad en cada infusión. Por lo tanto, se procedió a estabilizar los síntomas del paciente y se decidió no seguir con infusiones posteriores (Kim *et al*, 2014).

En cuanto al otro paciente, se presentaron reacciones cutáneas con desarrollo de urticaria asociado con una sensación de comezón después de la sexta infusión. Se trató con corticoesteroides y antihistamínicos en las siguientes infusiones para disminuir la incidencia de los efectos. Luego de la medicación, las reacciones continuaron apareciendo después de unos días con la administración del Myzoyme; sin embargo, esto no fue un problema para seguir con el tratamiento (Kim *et al*, 2014).

Así como en los pacientes infantiles, se puede emplear técnicas de desensibilización en pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas durante o después de la administración del medicamento y ha mostrado ser un éxito en pacientes adultos. En un estudio por Lipinski, Lipinski, Burnette, Platts-Mills y Wilson (2009), la aplicación de esta técnica mostró tener eficacia en una paciente que presentó reacciones anafilácticas luego de la administración del medicamento. El aumento progresivo de la dosis hasta llegar a una tolerable, permitió continuar el tratamiento sin problemas.

Al igual que en los pacientes con la forma infantil, las reacciones de hipersensibilidad se relacionan con la expresión de anticuerpos IgE. En algunos casos, los pacientes poseen una lectura positiva de anticuerpos y presentan reacciones afines (van der Ploeg *et al*, 2010). Sin embargo, otros pacientes pueden tener una lectura negativa de estos anticuerpos y aun así presentar estos síntomas (Lipinski *et al*, 2009). De igual manera, en la mayoría de los casos, la lectura de estos anticuerpos no corresponde a un método viable para determinar la aparición de estas reacciones.

De igual manera, se presentan situaciones en que los pacientes no manifiestan reacciones adversas debido al medicamento. Estos casos especiales parecen ocurrir independientemente del progreso de la enfermedad, ya que una paciente no presentó reacciones adversas a pesar de que se encontraba avanzada en la enfermedad (Parajuá-Pozo, García-Lezcano, Vicedo y Herrero-Antón, 2011). Otro estudio se llevó a cabo en un período corto y no se presentaron reacciones adversas (Merk *et al*, 2008).

En el caso de pacientes embarazadas, las reacciones adversas generalmente ocurren tiempo después del parto, cuando se reinicia el tratamiento de reemplazo enzimático. En el estudio de Rohman *et al* (2016) sobre el efecto de este tratamiento en pacientes embarazadas, indica que una pequeña cantidad de pacientes manifestaron reacciones adversas, los cuales ocurrieron años después de la primera infusión del medicamento. En una paciente la incidencia de las reacciones fue más evidente, mientras que en la otra fue más leve.

Las reacciones presentadas en una de ellas fueron de tipo alérgico, con problemas en la piel y en la respiración. Sin embargo, en infusiones posteriores los efectos secundarios se fueron agravando, los cuales incluían *rash*, dificultad respiratoria, dolor abdominal leve y opresión en pecho y garganta que necesitaron intervención clínica. La gravedad fue aumentando cada vez más al presentarse afectación cardíaca y un episodio grave de anafilaxis, que se manifestó con presión sanguínea irreconocible, falta de aire y disminución en la saturación de oxígeno (Rohman *et al*, 2016).

Debido a la manifestación de estos síntomas, se detuvo las infusiones del tratamiento y se inició un programa de desensibilización para que la paciente pudiera tolerar el medicamento. La dosis se fue aumentando gradualmente hasta llegar a una dosis tolerable y finalmente a la dosis normal del fármaco. Luego de este programa, las siguientes infusiones no presentaron eventos adversos, únicamente dos episodios de prurito que respondió bien al tratamiento sintomático (Rohman *et al*, 2016).

Uno de los factores que influyen en la eficacia del tratamiento son los anticuerpos IgG que aparecen durante la administración del medicamento. Esta manifestación corresponde a una reacción adversa que ocurre en la mayoría de los pacientes que reciben el tratamiento y puede ser un factor predisponente para el tratamiento de la enfermedad. En algunas ocasiones, la elevación de estos anticuerpos no interfiere con la seguridad del medicamento.

En el estudio llevado a cabo por Patel *et al* (2012), se investigó la aparición de anticuerpos en estos pacientes y su impacto en la seguridad y eficacia del tratamiento. Los pacientes participantes empezaron a presentar reacciones relacionadas con la infusión, así como síntomas cutáneos y respiratorios debido a la aparición de anticuerpos. Por presentarse los anticuerpos IgG de manera repentina y elevada, un paciente tuvo que abandonar el tratamiento.

En el caso de estos pacientes, la aparición de estos anticuerpos representó la disminución de mejoras obtenidas al iniciar el tratamiento y la disminución de la calidad de vida. A pesar de que los anticuerpos disminuyen al pasar el tiempo y se puede seguir el tratamiento sin ningún problema, su manifestación generalmente ocurre al inicio del tratamiento y puede afectar la continuación del tratamiento en ciertos pacientes (Patel *et al*, 2012).

La disminución de algunas funciones y capacidades se presentan en una variedad de pacientes que reciben el tratamiento de reemplazo enzimático, afectando la evolución de los pacientes (Stepien *et al*, 2016; Masat *et al*, 2016). Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones en que se presenta un aumento de los anticuerpos, el tratamiento sigue su curso normal y no afecta en la seguridad de los pacientes (Orlikowski *et al*, 2011; van der Ploeg *et al*, 2010).

A nivel cardíaco, la forma de inicio tardío de la enfermedad no presenta dificultades relacionadas. El tratamiento tampoco ha presentado problemas significativos de seguridad cardiovasculares en estos pacientes. En un estudio se presentó un caso de taquicardia supraventricular severa; sin embargo, el paciente que lo manifestó presentaba historial de episodios múltiples de taquicardia supraventricular, por lo que no se sabía si este episodio se relacionaba con el medicamento (Forsha *et al*, 2011).

Las reacciones asociadas con el medicamento radican en la aparición de efectos secundarios recurrentes aún con la aplicación de medicación sintomática y pueden presentar complicaciones que afecta la evolución del paciente, lo que lleva a la suspensión del tratamiento (van der Ploeg *et al*, 2010; Park *et al*, 2014). Por otro lado, también se puede presentar la elevación de anticuerpos IgG y puede ser la causa del abandono del tratamiento por la respuesta negativa y la deficiencia en su eficacia clínica (Patel *et al*, 2012).

La aparición de anticuerpos IgG conlleva a la disminución de eficacia clínica del tratamiento. Los altos niveles de estos anticuerpos generan un aumento en los síntomas de la enfermedad que antes mostraban mejoras positivas. La aparición de anticuerpos IgG no se encuentra relacionada con una actividad inhibitoria de la enzima y tampoco se asocia con reacciones adversas generadas por el medicamento (Baldo, 2015).

Usualmente, la expresión de anticuerpos IgE no prevé la aparición de reacciones de hipersensibilidad. En caso de que los anticuerpos IgE son positivos, la pre-medicación con

antihistamínicos, antipiréticos y esteroides pueden enmascarar los síntomas de una reacción lo que lleva a una anafilaxis. Si los anticuerpos IgE son negativos, se puede emplear la pre-medicación, si la presión sanguínea es baja se fomenta la ingesta de líquidos basado en el estado del volumen. (El-Gharbawy *et al*, 2011).

Existen otras razones por las cuales la suspensión del tratamiento no ocurre por reacciones adversas del tratamiento, sino por la evolución de los síntomas que no le permite actuar. Como consecuencia, los pacientes no muestran un signo positivo durante todo el período de administración del medicamento, no presentan mejoras y es probable que los síntomas empeoren, por lo que abandonan el tratamiento (Papadimas *et al*, 2011b).

La administración del medicamento no ha causado consecuencias más allá de las reportadas en los estudios. No se han manifestado muertes debido a la administración del medicamento, lo que demuestra la seguridad que posee el tratamiento en los pacientes afectados. La muerte de los pacientes se encuentra relacionada con la gravedad de la enfermedad (van der Ploeg *et al*, 2010; Orlikowski *et al*, 2011; Regnery *et al*, 2012).

En la mayoría de los casos la enfermedad se encuentra en un estado tan avanzado que se manifiestan problemas severos que complican el estado clínico de los pacientes. Generalmente, ocurren problemas como infecciones respiratorias que son favorecidas por la evolución negativa de los síntomas. La combinación de estas complicaciones más la falla en el tratamiento causa consecuencias graves en el paciente, por lo que al pasar el tiempo, fallecen (van der Ploeg *et al*, 2010; Stepien *et al*, 2016).

De manera general, el uso del medicamento es seguro y bien tolerado por los pacientes de ambas formas de la enfermedad que reciben el tratamiento. La mayoría de los pacientes no presentan reacciones adversas, por tanto pueden continuarlo. Aquellos que presentan eventos adversos leves pueden continuar sin problemas el tratamiento al recibir medicación sintomática, mientras que en los eventos más graves, como los de hipersensibilidad, también pueden continuarlo si se reciben las medidas adecuadas.

De esta manera, la aparición de reacciones adversas no lleva a la discontinuación del tratamiento siempre que se tomen las medidas adecuadas; lo que permite a los pacientes aprovechar su eficacia y continuar sin ningún problema. No obstante, existen casos aislados en que se tiene

que suspender el tratamiento ya sea por causas relacionadas con el medicamento o por el progreso de la enfermedad.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Este capítulo comprenderá las conclusiones alcanzadas a lo largo del trabajo de investigación. Inicialmente, se hablará sobre las conclusiones alcanzadas con respecto a la eficacia del tratamiento en ambas formas de la enfermedad y sobre ciertas características que influyen en el éxito del tratamiento. Complementariamente, se referirá sobre las conclusiones alcanzadas con respecto a la seguridad del tratamiento, los desenlaces de los pacientes y factores que influyen en la seguridad de los pacientes.

El tratamiento muestra buena respuesta terapéutica al mantener las funciones musculares, respiratorias y cardíacas, en el caso de pacientes con la forma infantil. En pacientes con la forma de inicio tardío también muestran buenas respuestas al administrar el medicamento, las funciones musculares y respiratorias mejoran considerablemente en comparación con quienes no reciben el tratamiento.

El uso de este fármaco tiene la capacidad de aumentar la supervivencia de los pacientes, pueden vivir más años y con una condición estable, mucho mejor que antes de que se les administrara. Los pacientes infantiles pueden desarrollarse sin problemas, llegando a la adultez sin complicaciones severas. Aquellos con la forma de inicio tardío también pueden vivir un período extenso, y en algunas pacientes femeninas pueden formar una familia gracias al control con el tratamiento.

El diagnóstico de la enfermedad corresponde a un factor muy importante en la evolución de ambas formas de la enfermedad. Un diagnóstico temprano y eficiente puede llevar a un inicio adelantado del tratamiento y como consecuencia, los pacientes podrán mostrar una mejor respuesta terapéutica y, por lo tanto, mejores resultados y pronósticos durante la administración.

Unido al diagnóstico, la evolución de la enfermedad corresponde a otro aspecto relevante para el éxito. El progreso de los síntomas y las características clínicas que presenta el paciente con respecto a la enfermedad pueden determinar la eficacia del tratamiento y los resultados que se lleguen a alcanzar. Un diagnóstico adecuado puede identificar estas condiciones y ayudar en la aplicación del tratamiento adecuado.

En el caso de la forma de inicio tardío, se caracteriza porque los síntomas evolucionan de manera progresiva y a una velocidad más pausada, incluso las complicaciones que se presentan se

pueden confundir con otras enfermedades. Estas características ocasionan que el diagnóstico no sea el adecuado y cuando se da correctamente, ya ha pasado tiempo desde la aparición del primer síntoma y la enfermedad ya ha evolucionado.

Es por esto que en algunas ocasiones se pueden caracterizar respondedores altos y respondedores limitados al tratamiento. Estos pacientes se pueden caracterizar de esta forma debido a la condición que presentan antes de iniciar el tratamiento. Los respondedores altos tendrán una mejor respuesta y resultados positivos, mientras que los respondedores limitados no y tampoco alcanzan buenos resultados.

De esta manera, una condición leve de la patología conlleva a mejores resultados terapéuticos, con respuestas positivas. Sin embargo, si los pacientes presentan una condición clínica avanzada, el tratamiento no va a actuar de la mejor manera, por lo que los resultados terapéuticos serán mínimos y los pacientes no van a responder adecuadamente.

En algunos casos, los efectos del tratamiento pueden ser nulos en los pacientes. En estos casos, si luego de haber estado en el proceso por mucho tiempo los pacientes no muestran algún tipo de respuesta positiva, el tratamiento no va a mostrar resultados si se sigue administrando en el futuro. En estos casos, el medicamento puede ser suspendido por petición del paciente o luego de varios estudios que lo verifiquen.

No obstante, existen casos especiales en los que pacientes muy avanzados de la enfermedad presentan resultados positivos al administrárseles el medicamento. Estas respuestas ocurren a una velocidad muy lenta, muestran efectos positivos leves y ocurren a largo plazo. De esta manera, aunque el estado del paciente es muy grave, es necesario iniciar el tratamiento ya que pueden presentarse beneficios.

También, unido al diagnóstico de la enfermedad, se encuentra el estudio del material inmunológico reactivo cruzado de los pacientes con la forma infantil de la enfermedad, el cual influye en la actividad del tratamiento. Pacientes CRIM negativos presentan anticuerpos en contra del medicamento, lo que genera una deficiencia en su acción y peligros en la seguridad.

Los pacientes CRIM positivos no presentan una gran cantidad de anticuerpos en contra del tratamiento, por lo tanto, la acción del medicamento va a ser más efectiva y con menos

complicaciones. Los pacientes con la forma de aparición tardía son CRIM positivos, por tanto, no presentarán estas dificultades tan graves, comparado con pacientes CRIM negativos.

A pesar de no presentar un material inmunológico negativo, los pacientes con la forma de inicio tardío pueden presentar títulos de anticuerpos elevados, poniendo en peligro la seguridad del paciente y el progreso del tratamiento. En estos casos, es necesario examinar a estos pacientes una vez iniciado el tratamiento en busca de estos anticuerpos y evitar respuestas indeseables en el transcurso del proceso.

En el caso de la genética, esta patología presenta una gran cantidad de mutaciones que influyen el curso de la enfermedad. Dependiendo de la mutación que se presenten, la progresión de los síntomas, el momento de aparición de las manifestaciones clínicas y la severidad de la enfermedad, puede ser diferente en cada uno de los pacientes. Como consecuencia, la respuesta del tratamiento puede variar de manera independiente.

Las mutaciones pueden presentar diferentes formas en el progreso de la enfermedad, algunas pueden indicar una evolución leve, mientras que otras indican una evolución grave de esta. Dichas características pueden condicionar la respuesta al tratamiento y los efectos en los pacientes, ya que esas mutaciones influyen en la evolución de la enfermedad y la condición clínica de los pacientes.

En el caso de aquellos con la forma de inicio tardío, las mutaciones genéticas no juegan un papel muy importante en el éxito del tratamiento. Ciertas mutaciones presentaban respuestas diferentes al tratamiento; sin embargo, esas mismas manifestaron respuestas positivas en otros pacientes. En estos casos, el tratamiento puede ser utilizado sin problemas en estos pacientes, independientemente de las mutaciones que presenten.

En cuanto al tratamiento, este posee distintas características que influyen de distintas maneras en las respuestas terapéuticas de los pacientes. Definitivamente, este no cura los síntomas ni la enfermedad en sí, en cambio, la acción que realiza es de mantenimiento, es decir, trata de normalizar las funciones que se encuentran afectadas. Cuando estas se encuentran estables, el tratamiento lo mantiene durante el transcurso del proceso.

Existen distintos enzimas que ayudan a ratificar la aparición de la enfermedad, como son el LDH, AST y ALT, y los altos niveles de estas enzimas confirman la presencia de la enfermedad

en los pacientes. Una vez que se inicia el tratamiento, estos niveles empiezan a disminuir, llegando a los niveles normales y mostrando una mejoría en el paciente. Por lo tanto, la reducción de estos parámetros ayuda a determinar la eficacia del tratamiento.

La edad de los pacientes al inicio del tratamiento no influye en el éxito del tratamiento. Estudios indican que un inicio temprano conlleva a una mejor respuesta terapéutica del tratamiento; sin embargo, este inicio temprano se refiere a la condición clínica del paciente. Un inicio del tratamiento con síntomas más leves lleva a mejores resultados.

Las respuestas al tratamiento empiezan a aparecer alrededor de los 6 meses de aplicación. En este tiempo, los pacientes de ambas formas de la enfermedad presentan respuestas positivas en su condición y tienen la capacidad de realizar distintas funciones. Sin embargo, en ciertos casos las características de los pacientes pueden intervenir en el progreso. Estos aspectos pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad, aunque no en todos los pacientes y, como consecuencia, pueden interferir con el éxito del tratamiento, mostrando resultados negativos a largo plazo.

Los pacientes con la forma infantil de la enfermedad se caracterizan por complicaciones a nivel cardíaco que ponen en peligro su vida. El tratamiento ha mostrado una buena respuesta terapéutica al dar buenos resultados en las complicaciones de estos síntomas. Cabe destacar que el tratamiento logra mejoras importantes, independientemente de la gravedad de la complicación.

Otra característica en estos pacientes corresponde al desarrollo cognitivo, el cual se ha visto que, con la administración del medicamento, los pacientes afectados presentan resultados positivos y se muestran mejores capacidades para realizar distintas actividades en comparación con el inicio del tratamiento. Sin embargo, el desarrollo es menor comparado con personas de la misma edad. En pacientes con la forma infantil no clásica, muestran una mejora considerable, mucho mayor que en pacientes con la forma infantil clásica.

El tratamiento puede ser utilizado en pacientes embarazadas que presentan la forma de inicio tardío y muestran una buena respuesta durante el embarazo. El tratamiento se suspende en las primeras semanas de embarazo, y alrededor de los 3 meses se reinicia su administración. Las funciones motoras y respiratorias disminuyen al suspenderlo; sin embargo, al reiniciarlo estas vuelven a su estado normal y el feto no sufre ningún tipo de consecuencia durante su administración.

En cuanto a la seguridad del medicamento, el medicamento corresponde a un tratamiento muy seguro para la enfermedad de Pompe, pues hasta el momento no se ha reportado ninguna muerte relacionada con su administración. Las muertes reportadas en los estudios se debían a la evolución de las complicaciones de la enfermedad en los pacientes y ninguna como consecuencia del medicamento.

Como cualquier medicamento, la administración del Myozyme puede presentar reacciones adversas. Estas reacciones, en la mayoría de los casos son leves y no son un peligro para el paciente, y tienen mayor probabilidad de aparición en los primeros meses de administración del medicamento. El tratamiento adecuado de estos efectos es la mejor manera para disminuir la incidencia de aparición de estos eventos, y al mismo tiempo, evitar que estas reacciones aparezcan en futuras administraciones.

Además de aparecer reacciones leves, se pueden presentar reacciones un poco más severas de anafilaxia, en donde en estos casos, compromete la vida de los pacientes. En estas situaciones, el tratamiento temprano y eficiente es sumamente importante para salvar la vida de estas personas. Debido a la aparición de estos síntomas, se recurre a técnicas como la de modulación inmunológica para evitar la incidencia de estas reacciones.

La modulación inmunológica ha mostrado ser una técnica eficiente en el control de los eventos adversos en estos pacientes. La aplicación de este método permite la disminución de estos síntomas y la disminución de anticuerpos IgG que juegan un papel importante en estas reacciones. De esta manera, las reacciones que aparecen disminuyen al aplicarse el tratamiento y los pacientes pueden continuar con el proceso de manera segura hasta la completa desaparición de dichas reacciones.

Las reacciones adversas tienen la misma probabilidad de aparición en ambas formas de la enfermedad, aunque los pacientes con la forma de inicio tardío poseen una menor probabilidad de sufrirlas. Las pacientes embarazadas presentan reacciones adversas con mayor frecuencia al reiniciar el tratamiento, pero el manejo adecuado de los síntomas y la aplicación de la modulación inmunológica hacen que tengan un mejor pronóstico a futuro.

Se recomienda en futuros estudios investigar sobre el costo-beneficio del tamizaje genético de la enfermedad de Pompe en pacientes de riesgo en Costa Rica, y además, analizar el costo-

efectividad del tratamiento en país. Para que de esta manera, determinar la viabilidad del uso del tratamiento en el país y tener un enfoque claro del medicamento en el país, así como en los pacientes que lo vayan a utilizar.

Referencias

- Abbott, M., Prater, S., Banugaria, S., Richards, S., Young, S., Rosenberg, A. y Kishnani, P. (2011). Atypical immunologic response in a patient with CRIM-negative Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104(4), 583-586. doi:10.1016/j.ymgme.2011.08.003
- Al Khallaf, H., Propst, J., Geffrard, S., Botha, E y Pervaiz, M. (2013). CRIM-Negative Pompe Disease Patients with Satisfactory Clinical Outcomes on Enzyme Replacement Therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disorders Report*, 5(1), 133-137. doi:10.1007/8904_2012_192
- Andreassen, C., Schlütter, J., Vissing, J. y Andersen, H. (2014). Effect on enzyme replacement therapy on isokinetic strength for all major muscle groups in four patients with Pompe disease – a long term follow up. *Molecular Genetics and Metabolism*, 112(1), 40-43. doi:10.1016/j.ymgme.2014.02.015
- Bailey, L. (2008). An Overview of Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Diseases. *Online Journal Of Issues In Nursing*, 13(1).
- Baldo, B. (2015). Enzymes Approved for Human Therapy: Indications, Mechanisms and Adverse Effects. *BioDrugs*, 29(1), 31-55. doi:10.1007/s40259-015-0116-7
- Bali, D., Goldstein, J., Banugaria, S., Dai, J., Mackey, J., Rehder, C. y Kishnani, P. (2012). Predicting Cross Reactive Immunological Material (CRIM) Status in Pompe Disease Using GAA Mutations: Lessons Learned from 10 Years of Clinical Laboratory Testing Experience. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 160(1), 40-49. doi:10.1002/ajmg.c.31319
- Banugaria, S., Prater, S., Patel, T., DeArme, S., Milleson, C., Sheets, K., Bali, D., Rehder, C., Raiman, J., Wang, R., Labarthe, F., Charrow, J., Harmatz, P., Chakraborty, P., Rosenberg, A. y Kishnani, P. (2013). 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*, 8(6), 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0067052
- Bernstein, D., Bialer, M., Mehta, L. y Desnick, R. (2010). Pompe disease: Dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Molecular Genetics and Metabolism*, 101(2-3), 130-133. doi:10.1016/j.ymgme.2010.06.003

- Bodamer, O y Hung, C. (2014). The Diagnostic Path to Pompe Disease. *European Neurological Review*, 9(1), 83-86. doi:10.17925/ENR.2014.09.01.83
- Bravo-Oro, A., de la Fuente-Cortez, B., Molina-García, A., Romero-Díaz, V., Rodríguez-Leyva, I., Esmer-Sánchez, M. y Grupo Mexicano de Estudio de la Enfermedad de Pompe. (2013). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(5), 536-551.
- Byrne, B., Kishnani, P., Case, L., Merlini, L., Müller-Felber, W., Prasad, S. y van der Ploeg, A. (2011). Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism*, 103(1), 1-11. doi:10.1016/j.ymgme.2011.02.004
- Case, L., Beckemeyer, A. y Kishnani, P. (2012). Infantile Pompe Disease on ERT – Update on Clinical Presentation, Musculoskeletal Management, and Exercise Considerations. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 160(1), 69-79. doi:10.1002/ajmc.31321
- Case, L., Hanna, R., Frush, D., Krishnamurthy, V., DeArme y, S., Mackey, J., Boney, A., Morgan, C., Corzo, D., Bouchard, S., Weber, T., Chen, Y. y Kishnani, P. (2007). Fractures in children with Pompe disease: a potential long-term complication. *Pediatr Radiol*, 37(1), 437-445. doi:10.1007/s00247-007-0428-y
- Case, L., Koeberl, D., Young, S., Bali, D., DeArme y, S., Mackey, J. y Kishnani, P. (2008). Improvement with ongoing Enzyme Replacement Therapy in advanced late-onset Pompe disease: A case study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 95(4), 233-235. doi:10.1016/j.ymgme.2008.09.001
- Chan, J., Desai, A., Kazi, Z., Corey, K., Austin, S., Hobson-Webb, L., Case, L., Jones, H. y Kishnani, P. (2017). The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Molecular Genetic and Metabolism*, 120(2017), 163-172. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.004
- Chien, Y., Hwu, W. (2007). A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics: Targets & Therapy*, 1(3), 195-201.
- Chien, Y., Hwu, W. y Lee, N. (2013). Pompe Disease: Early Diagnosis and Early Treatment Make a Difference. *Pediatrics and Neonatology*, 54(2013), 219-227. doi:10.1016/j.pedneo.2013.03.009

- Chien, Y., Hwu, W., Lee, N., Tsai, F., Koeber, D., Tsai, W., Chiu, P. y Chang, C. (2017). Albuterol as an adjunctive treatment to enzyme replacement therapy in infantile-onset Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 11, 31-35. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.04.004
- Corzo, D., Byrne, B., Hwu, W., Leslie, N., Mandel, H., Nicolino, M., Wraith, J., Morgan, C. y Kishnani, P. (2008). Alglucosidase Alfa (Myozyme®) in Infants and Children with Rapidly Progressive Pompe Disease. *Clinical Therapeutics*, 30(Suppl. A), 9-10.
- De León-Ojeda, N., Seiglie-Díaz, F., García-García, A., Tápanes-Daumy, H., Verdencia, C., Acosta, T, Larrinaga, L. y Domínguez, C. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Revista Cubana De Pediatría*, 88(3), 375-387.
- Diaconu, G., Grigore, I. y Burlea, M. (2012). Pompe disease: criteria for diagnosis and treatment. *Revista Română de Pediatrie*, 61(3), 232-235.
- Dubrovsky, A., Corderi, J., Karasarides, T. y Taratuto, A. (2013). Pompe Disease, the must-not-miss diagnosis: a report of 3 patients. *Muscle & Nerve*, 47(1), 594-600. doi:10.1002/mus.23643
- El-Gharbawy, A., Mackey, J., DeArme, S., Westby, G., Grinnell, S., Malovrh, P., Conway, R. y Kishnani, P. (2011). An individually, modified approach to desensitize infants and Young children with Pompe disease, and significant reactions to alglucosidase alfa infusions. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104(1-2), 118-122. doi:10.1016/j.ymgme.2011.07.004
- Forsha, D., Li, J., Smith, B., van der Ploeg, A., Kishnani, P. y Pasquali, S. (2011). Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genetics in Medicine*, 13(7), 625-631. doi:10.1097/GIM.0b013e3182142966
- Fuller, D., ElMallah, M., Smith, B., Corti, M., Lawson, L., Falk, D. y Byrne, B. (2013). The respiratory neuromuscular system in Pompe disease. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 189(2), 241-249. doi:10.1016/j.resp.2013.06.007
- Furusawa, Y., Mori-Yoshimura, M., Yamamoto, T., Sakamoto, C., Wakita, M., Kobayashi, Y., Fukumoto, Y., Oya, Y., Fukuda, T., Sugie, H., Hayashi, Y., Nishino, I., Nonaka, I. y Murata, M. (2012). Effects of enzyme replacement therapy on five patients with advanced late-onset glycogen storage disease type II: a 2-year follow-up study. *J Inherit Metab Dis*, 35(1), 301-310. doi:10.1007/s10545-011-9393-6

- Genzyme. (2011). *Ficha Técnica Resumen de las Características del Producto*. European Commission. Recuperado de: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131218127520/anx_127520_es.pdf
- Ghavami, S., Shojaei, S., Yeganeh, B., Ande, S., Jangamreddy, J., Mehrpour, M., Christoffersson, J., Chaabane, W, Moghadam, A., Kashani, H., Hashemi, M., Owji, A y Los, M. (2014). Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 112(1), 24-49. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.10.004
- Gösta, E. (2014). *Pompe disease. The Swedish Information Center for Rare Diseases*. Suecia: Socialstyrelsen. Recuperado de: <http://www.socialstyrelsen.se/rarediseases/pompedisease>
- Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la Investigación*. México: McGraw Hill Education
- Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. y Porras, A. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. España: Editorial Médica Panamericana.
- Ishigaki, K., Murakami, T., Nakanishi, T., Oda, E., Sato, T. y Osawa, M. (2012). Close Monitoring of initial enzyme replacement therapy in a patient with childhood-onset Pompe disease. *Brain & Development*, 34(1), 98-102. doi:10.1016/j.braindev.2011.05.004
- Jones, H., Muller, C., Lin, M., Banugaria, S., Case, L., Li, J., O'Grady, G., Heller, J. y Kishnani, P. (2010). Oropharyngeal Dysphagia in Infants and Children with Infantile Pompe Disease. *Dysphagia*, 25(1), 277-283. doi:10.1007/s00455-009-9252-x
- Jurecka, A., Żuber, Z., Opoka-Winiarska, V., Węgrzyn, G. y Tylki-Szymańska, A. (2012). Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: A report of 5 cases and a review of the literature. *Molecular Genetics and Metabolism*, 107(3), 508-512. doi:10.1016/j.ymgme.2012.08.013
- Kanters, T., Hoogenboom-Plug, I., Rutten-Van, M., Redekop, W., van der Ploeg, A. y Hakkaart, L. (2014). Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(75), 1-8. doi:10.1186/1750-1172-9-75
- Kim, J., Kim, H. y Eun, Y. (2017). Enzyme therapy for hypertrophic cardiomyopathy in non-classical Pompe disease: Effectiveness of treatment. *Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 107-108. doi:10.1111/ped.13122

- Kishnani, P., Beckemeyer, A. y Mendelsohn, N. (2012). The New Era of Pompe Disease: Advances in the Detection, Understanding of the Phenotypic Spectrum, Pathophysiology, and Management. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 160(1), 1-7. doi:10.1002/ajmc.31324
- Kishnani, P., Steiner, R., Bali, D., Berger, K., Byrne, B., Case, L., Crowley, J., Downs, S., Howell, R., Kravitz, R., Mackey, J., Marsden, D., Martins, A., Millington, D., Nicolino, M., O'Grady, G., Patterson, M., Rapoport, D., Slonim, A., Spencer, C., Tiffit, C. y Watson, M. (2006). Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 8(5), 267-288. doi:10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3
- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. y Aster, J. (2010). *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. España: Elsevier España, S.L.
- Lacaná, E., Yao, L., Pariser, A. y Rosenberg, A. (2012). The Role of Immune Tolerance Induction in Restoration of the Efficacy of ERT in Pompe Disease. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 160(1), 30-39. doi:10.1002/ajmc.31316
- Levine, J., Kishnani, P., Chen, Y., Herlong, R. y Li, J. (2008). Cardiac Remodeling After Enzyme Replacement Therapy with Acid α -Glucosidase for Infants with Pompe Disease. *Pediatr Cardiol*, 29(1), 1033-1042. doi:10.1007/s00246-008-9267-3
- Lieberman, M., Marks, A. y Peet, A. (2013). *Bioquímica médica básica. Un enfoque clínico*. España: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lim, J., Li, L. y Raben, N. (2014). Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(177), 1-14. doi:10.3389/fnagi.2014.00177
- Lipinski, S., Lipinski, M., Burnette, A., Platts-Mills, T. y Wilson, W. (2009). Desensitization of an adult patient with Pompe disease and a history of anaphylaxis to α -glucosidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism*, 98(3), 319-321. doi:10.1016/j.ymgme.2009.07.001
- Llerena, J., Nascimento, O., Oliveira, A., Dourado, M., Marrone, C., Siqueira, H., Sobreira, C., Dias-Tosta, E. y Werneck, L. (2016). Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(2), 166-176. doi:10.1590/0004-282X20150194
- Mahmood, T. y Yang, P. (2012). Western Blot: Technique, Theory, and Trouble Shooting. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(9), 429-434. doi:10.4103/1947-2714.100998

- Masat, E., Laforêt, P., De Antonio, M., Corre, G., Perniconi, B., Taouagh, N., Mariampillai, K., Amelin, D., Mauhin, W., Hogrel, J., Caillaud, C., Ronzitti, G., Puzzo, F., Kuranda, K., Colella, P., Mallone, R., Benveniste, O., Mingozzi, F. y French Pompe Registry Study Group. (2016). Long-term exposure to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients. *Scientific Reports*, 6(36182), 1-13. doi:10.1038/srep36182
- Mellies, U. y Lofaso, F. (2009). Pompe disease: A neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respiratory Medicine*, 103, 477-484. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.009
- Merk, T., Wibmer, T., Schumann, C. y Krüger, S. (2009). Glycogen storage disease type II (Pompe disease) – influence of enzyme replacement therapy in adults. *European Journal of Neurology*, 16(1), 274-277. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02377.x
- Moravej, H., Karamizadeh, Z. y Paran, M. (2016). The Outcome of Infantile Onset Pompe Disease in South of Iran. *Iran J Pediatr*, 26(1), 1-4. doi:10.5812/ijp.4473
- Nicolino, M., Byrne, B., Wraith, E., Leslie, N., Mandel, H., Freyer, D., Arnold, G., Pivnick, E., Ottinger, C., Robinson, P., Loo, J., Smitka, M., Jardine, P., Tatò, L., Chabrol, B., McCandless, S., Kimura, S., Mehta, L., Bali, D., Skrinar, A., Morgan, C., Rangachari, L., Corzo, D. y Kishnani, P. (2009). Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics in Medicine*, 11(3), 210-219. doi:10.1097/GIM.0b013e31819d0996
- Nilsson, M., Samjoo, I., Hettinga, B., Koeberl, D., Zhang, H., Hawke, T., Nissar, A., Ali, T., Brandt, L., Ansari, M., Hazari, H., Patel, N., Amon, J y Tarnopolsky, M. (2012). Aerobic training as an adjunctive therapy to enzyme replacement in Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 107(3), 469-479. doi:10.1016/j.ymgme.2012.09.010
- Orlikowski, D., Pellegrini, N., Prigent, H., Laforêt, P., Carlier, R., Carlier, P., Eymard, B., Lofaso, F. y Annane, D. (2011). Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*, 21(7), 477-482. doi:10.1016/j.nmd.2011.04.001
- Papadimas, G., Spengos, K., Konstantinopoulou, A., Vassulopoulou, S., Vontzalidis, A., Papadopoulos, C., Michelakakis, H., y Manta, P. (2011b). Adult Pompe disease: Clinical manifestations and outcome of the first Greek patients receiving enzyme replacement

- therapy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(4), 303-307. doi:10.1016/j.clineuro.2010.12.005
- Papadimas, G., Terzis, G., Methenitis, S., Spengos, K., Papadopoulos, C., Vassilopoulou, S., Kavouras, S., Michelakakis, H. y Manta, P. (2011a). Body composition analysis in late-onset Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 102(1), 41-43. doi:10-1016/j.ymgme.2010.09.002
- Parajuá-Pozo, J., García-Lezcano, M., Vicedo, M. y Herrero-Antón, M. (2011). Experience with Adult Pompe Disease Treated at Home with Myozyme. *Clinical Therapeutics*, 33(Suppl. A), 20.
- Park, J., Kim, H., Shin, J., Choi, Y. y Kim, D. (2015). Effect of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: open pilot study of 48 weeks follow-up. *Neurological Sciences*, 36(4), 599-605. doi:10.1007/s10072-014-2000-5
- Passarge, E. (2009). Genética. Texto y Atlas. España: Editorial Médica Panamericana, S.A.
- Patel, T., Banugaria, S., Case, L., Wenninger, S., Schoser, B. y Kishnani, P. (2012). The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: A case series and literature review. *Molecular Genetics and Metabolism*, 106(3), 301-309. doi:10.1016/j.ymgme.2012.04.027
- Pereira, S., Berditchevsky, C. y Marie, S. (2008). Relato do primeiro paciente brasileiro com a forma infantil da doença de Pompe tratado com alfa-glicosidase recombinante humana. *Jornal de Pediatria*, 84(3), 272-275. doi:10.2223/JPED.1793
- Perez, T., Marié, E., Lacour, A., Maurage, C. y Wallaert, B. (2012). Déficit en maltase acide (glycogénose de type 2) de l'adulte. Une cause d'insuffisance respiratoire à ne pas méconnaître. *Revue des Maladies Respiratoires*, 29(1), 74-78. doi:10.1016/j.rmr.2011.10.008
- Pimentel-Nieto, D. y Morales-Carmona, F. (2010). Medicina basada en la evidencia. Intención clínica: Pronóstico. *Perinatol Reprod Hum*, 24(3), 202-206.
- Plöckinger, U., Tiling, N., Bosanska, L., Temmesfeld-Wollbrueck, B., Irlbacher, K., Mezger, V. y Gossing, G. (2015). Multiple, Successful Pregnancies in Pompe Disease. *JIMD Reports*, 111-118. doi:10.1007/8904_2015_518
- Prakalapakorn, S., Proia, A., Yanovitch, T., DeArme, S., Mendelsohn, N., Aleck, K. y Kishnani, P. (2014). Ocular and Histologic Findings in a Series of Children with Infantile Pompe

- Disease Treated with Enzyme Replacement Therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 51(6), 355-362. doi:10.3928/01913913-20140813-01
- Prater, S., Patel, T., Buckley, A., Mandel, H., Vlodayski, E., Banugaria, S., Feeney, E., Raben, N. y Kishnani, P. (2013). Skeletal muscle pathology of infantile Pompe disease during long-term enzyme replacement therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(90), 1-12. doi:10.1186/1750-1172-8-90
- Pratt, C. y Comely, K. (2012). Bioquímica. México: Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
- Rairikar, M., Kazi, Z., Desai, A., Walters, C., Rosenberg, A. y Kishnani, P. (2017). High dose IVIG successfully reduces high rhGAA IgG antibody titers in a CRIM-negative infantile Pompe disease patient. *Molecular Genetics and Metabolism* (En prensa). doi:10.1016/j.ymgme.2017.05.006
- Ramos, G. y Olivares, G. (2010). *Manual de selección de medicamentos: Metodología para la selección de medicamentos de formularios nacional y arsenales farmacoterapéuticos de los establecimientos de salud*. Chile: Subsecretaría de Salud Pública.
- Regnery, C., Kornblum, C., Hanisch, F., Vielhaber, S., Strigl-Pill, N., Grunert, B., Müller-Felber, W., Glocker, F., Spranger, M., Deschauer, M., Mengel, E. y Schoser, B. (2012). 36 months observational clinical study of 38 adults Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*, 35(2012), 837-845. doi:10.1007/s10545-012-9451-8
- Rodríguez, I. (28 de febrero de 2016). 2.500 ticos luchan contra 600 padecimientos muy extraños. *La Nación*. Recuperado de: http://www.nacion.com/vivir/medicina/ticos-luchan-padecimientos-extranos_0_1545445489.html
- Rohman, P., Scott, E., Richfield, L., Ramaswami, U. y Hughes, D. (2016). Pregnancy and associated events in women receiving enzyme replacement therapy for late-onset storage disease type II (Pompe disease). *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 42(10), 1263-1271. doi:10.1111/jog.13055
- Saladrigas, M. y Sacristán del Castillo, J. (2004). Fichas de MedTrad (n.º 13): eficacia, efectividad y eficiencia en la investigación de fármacos. *Panacea*, 5(17-18), 188-190. Recuperado de: http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n17-18_tradyterm-Saladrigas.pdf
- Sancho, R. (12 de diciembre de 2016). Medicamento contra enfermedad de Pompe no cuenta con eficacia probada. Noticias Caja Costarricense Seguro Social. Recuperado de:

<https://www.ccss.sa.cr/noticia?medicamento-contra-enfermedad-de-pompe-no-cuenta-con-eficacia-probada>

- Schänzer, A., Kaiser, A., Mühlfeld, C., Kulesa, M., Paulus, W., von Pein, H., Rohrbach, M., Viergutz, L., Mengel, E., Marquardt, T., Neubauer, B., Acker, T. y Hahn, A. (2017). Quantification of muscle pathology in infantile Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*, 27(2), 141-152. doi:10.1016/j.nmd.2016.10.010
- Sechi, A., Dardis, A. y Bembi, B. (2012). *Enzyme Replacement Therapy in Pompe Disease*. Current Medical Literature: Lysosomal Storage Disease, 10(2), 33-41.
- Spiridigliozzi, G., Heller, J., Case, L., Jones, H. y Kishnani, P. (2012a). Early cognitive development in children with infantile Pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 105(3), 428-432. doi:10.1016/j.ymgme.2011.10.012
- Spiridigliozzi, G., Heller, J. y Kishnani, P. (2012b). Cognitive and Adaptive Functioning of Children With Infantile Pompe Disease Treated With Enzyme Replacement Therapy: Long-Term Follow-Up. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*, 160(1), 22-29. doi:10.1002/ajmc.31323
- Spiridigliozzi, G., Keeling, L., Stefanescu, M., Li, C., Austin, S. y Kishnani, P. (2017). Cognitive and academic outcomes in long-term survivors of infantile-onset Pompe disease: A longitudinal follow-up. *Molecular Genetics and Metabolism*, 121(2), 127-137. doi:10.1016/j.ymgme.2017.04.014
- Stepien, K., Hendricksz, C., Roberts, M. y Sharma, R. (2016). Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5 years. *Molecular Genetics and Metabolism*, 117(4), 413-418. doi:10.1016/j.ymgme.2016.01.013
- Taglia, A., Picillo, E., D'Ambrosio, P., Cecio, M., Viggiano, E. y Politano, L. (2011). Genetic counseling in Pompe disease. *Acta Myologica*, 30(1), 179-181.
- Torrealba-Acosta, G., Rodríguez-Roblero, M., Bogantes-Ledezma, S., Carazo-Céspedes, K. y Desnuelle, C. (2017). First clinical and genetic description of a family diagnosed with late-onset Pompe disease from Costa Rica. *Neuromuscular Disorders* (En prensa). doi:10.1016/j.nmd.2017.06.010
- Toscano, A. y Schoser, B. (2013). Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *Journal of Neurology*, 260(4), 951-959. doi:10.1007/s00415-012-6636-x

- Van Capelle, C., van der Meijden, J., van den Hout, J., Jaeken, J., Baethmann, M., Voit, T., Kroos, M., Derks, T., Rubio-Gonzalbo, M., Willemsen, M., Lachmann, R., Mengel, E., Michelakakis, H., de Jongste, J., Reuser, A. y van der Ploeg, T. (2016). Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(65), 1-11. doi:10.1186/s13023-016-0442-y
- Van Capelle, C., Winkel, L., Hagemans, M., Shapira, S., Arts, W., van Doorn, P., Hop, W., Reuser, A. y van der Ploeg, A. (2008). Eight years experience with enzyme replacement therapy in two children and one adult with Pompe disease. *Neuromuscular Disorders*, 18(1), 447-452. doi:10.1016/j.nmd.2008.04.009
- Van der Ploeg, A., Clemens, P., Corzo, D., Escolar, D., Florence, J., Groeneveld, G., Herson, S., Kishnani, P., Laforet, P., Lake, S., Lange, D., Leshner, R., Mayhew, J., Morgan, C., Nozaki, K., Park, D., Pestronk, A., Rosenbloom, B., Skrinar, A., van Capelle, C., van der Beek, N., Wasserstein, M. y Zivkovic, S. (2010). A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 362(15), 1396-1406.
- Van der Ploeg, A., Reuser, A. (2008). Pompe's disease. *Lancet*, 372, 1342-1353.
- Vielhaber, S., Brejova, A., Debska-Vielhaber, G., Kaufmann, J., Feistner, H., Schoenfeld, M. y Awiszus, F. (2011). 24-Month results in two adults with Pompe disease on enzyme replacement therapy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(2011), 350-357. doi:10.1016/j.clineuro.2010.09.016
- Vizcaíno, I. y Chinchilla, S. (7 de diciembre de 2016). CCSS confirma rechazo a entregar medicamento contra enfermedad de Pompe. *La Nación*. Recuperado de: http://www.nacion.com/nacional/salud-publica/CCSS-entregar-medicamento-enfermedad-Pompe_0_1602039840.html
- Winchester, B., Bali, D., Bodamer, O., Caillaud, C., Christensen, E., Cooper, A., Cupler, E., Deschauer, M., Fumić, K., Jackson, M., Kishnani, P., Lacerda, L., Ledvinová, J., Lugowska, A., Lukacs, Z., Maire, I., Mandel H., Mengel, E., Müeller-Felber, W., Piraud, M., Reuser, A., Rugar, T., Sinigerska, I., Szlago, M., Verheijen, F., van Diggelen, O., Wuyts, B., Zakharova, E y Keutzer, J. (2008). Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from a international consensus meeting. *Molecular Genetics and Metabolism*, 93(3), 275-281. doi:10.1016/j.ymgme.2007.09.006

Yang, C., Yang, C., Liao, H., Huang, L., Chiang, C., Ho, H., Lai, C., Chu, T., Yang, T., Hsu, T., Soong, W. y Niu, D. (2016). Very Early Treatment for Infantile-Onset Pompe Disease Contributes to Better Outcomes. *The Journal of Pediatrics*, 169(1), 174-180. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.078