

Revista de Neurología

Reimpresión de
Rev Neurol 2015
60 (7): 321-328

ISSN 0210-0010
www.neurologia.com

Incluida en:
MEDLINE / Medlars / Index Medicus
SciSearch / Science Citation Index Expanded
Embase / Excerpta Medica
Research Alert
Neuroscience Citation Index
IME / Índice Médico Español
IBECS / Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud

Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Eduardo Gutiérrez-Rivas, Isabel Illa,
Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López,
Juan J. Vílchez-Padilla, Juan Bautista-Lorite,
Emilia Barrot, Adolfo López de Munain

Con el aval científico de:



Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Eduardo Gutiérrez-Rivas, Isabel Illa, Samuel I. Pascual-Pascual, Jordi Pérez-López, Juan J. Vilchez-Padilla, Juan Bautista-Lorite, Emilia Barrot, Adolfo López de Munain

Resumen. Aunque el tratamiento con alglucosidasa alfa ha contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, es necesario hacer un seguimiento periódico de la evolución de la enfermedad y de la eficacia del tratamiento. Por este motivo, un comité de expertos españoles ha elaborado una guía para el seguimiento de estos pacientes. El comité propone un modelo de pruebas de seguimiento para la enfermedad de Pompe de inicio tardío. En primer lugar, ha de valorarse el estado nutricional y la función deglutoria. En segundo lugar, y debido a la variabilidad del cuadro clínico, el comité recomienda el uso simultáneo de varias escalas que midan distintas funciones y parámetros. De este modo, la fuerza muscular se evalúa con la escala del Medical Research Council; la función motora, con la prueba de la marcha en seis minutos y pruebas cronometradas; la discapacidad, con la escala de actividad específica de la enfermedad de Pompe construida según el análisis de Rasch; la función respiratoria, con la medida de la capacidad vital forzada y la saturación de oxígeno; y la fatiga, con la escala de intensidad de la fatiga. Por último, la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento enzimático sustitutivo se controlan con el registro y tratamiento de los potenciales efectos adversos y la medición de los anticuerpos anti alglucosidasa alfa. Se incluyen también diversas recomendaciones generales.

Palabras clave. Alglucosidasa alfa. Enfermedad de Pompe. Inicio tardío. Seguimiento. Tratamiento enzimático sustitutivo.

Introducción

La enfermedad de Pompe, también llamada gluco-genosis tipo II o déficit de maltasa ácida, es un trastorno de herencia autosómica recesiva por acumulación de glucógeno en los lisosomas que afecta principalmente al músculo esquelético y cardíaco. Se debe a un déficit de α -1,4-glucosidasa (glucosidasa lisosomal o maltasa ácida), y se han identificado más de 350 mutaciones del gen que codifica esta enzima.

La forma de inicio tardío no es tan grave como la forma clásica, ni su evolución es tan rápida. Se caracteriza por debilidad muscular progresiva e insuficiencia respiratoria, aunque su expresión clínica es muy variable, e incluso hay casos asintomáticos. La prevalencia media de la enfermedad de Pompe de inicio tardío es de 1 por 57.000, aunque se considera que está infradiagnosticada. Por este motivo, se está efectuando un estudio prospectivo y multicéntrico en 18 centros hospitalarios españoles para diagnosticar la enfermedad de Pompe de inicio tardío y determinar su prevalencia en pacientes con miopatías de cinturas no definidas, miopatías con insuficiencia respiratoria o hiperCKemia asintomática [1].

El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con alglucosidasa α , una formulación recombinante de la enzima glucosidasa α ácida (rhGAA) humana, ha

mejorado significativamente el pronóstico de la enfermedad de Pompe de inicio tardío [2]. En los pacientes tratados con TES, se ha observado una estabilización o mejoría de la fuerza muscular y de la función respiratoria [3]. En una revisión sistemática [4] de 21 estudios con datos de 368 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, la función muscular o respiratoria mejoró al menos en dos tercios de los pacientes. Asimismo, en un estudio observacional [2] de 283 pacientes adultos, se ha demostrado que el TES aumenta la supervivencia en un 59% en comparación con la ausencia de tratamiento. Sin embargo, es necesario hacer un seguimiento periódico de la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. Por este motivo, un comité de expertos españoles ha elaborado esta guía para el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con las palabras clave 'Pompe disease', limitando los resultados entre 2011 y febrero de 2014. Posteriormente, se realizó otra búsqueda en PubMed, Science Direct, Tripdatabase, Biblioteca Cochrane y Cochrane Plus siguiendo el método PICO (pacientes-

Servicio de Neurología; Hospital 12 de Octubre; Madrid (E. Gutiérrez-Rivas). Servicio de Neurología; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; UAB; Barcelona (I. Illa). Servicio de Neuropediatría; Hospital Universitario La Paz; UAM; Madrid (S.I. Pascual-Pascual). Servicio de Medicina Interna; Hospital Universitario Vall d'Hebron; Barcelona (J. Pérez-López). Servicio de Neurología; Hospital Universitario i Politécnico La Fe; Valencia (J.J. Vilchez-Padilla). Servicio de Neurología; Hospital Quirón Sagrado Corazón; Sevilla (J. Bautista-Lorite). Servicio de Neumología; Hospital Universitario Virgen del Rocío; Sevilla (E. Barrot). Servicio de Neurología; Hospital Universitario Donostia; S. Sebastián, España (A. López de Munain).

Correspondencia:

Dr. Eduardo Gutiérrez Rivas. Vicente Aleixandre, 4. E-28221 Madrid.

E-mail: doctoregr@gmail.com

Con el aval científico de:

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Neurología (SEN) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Declaración de intereses:

Todos los autores han recibido honorarios de Genzyme S.L.U. para la elaboración de esta guía y declaran no tener ningún otro conflicto de intereses. Genzyme S.L.U. ha colaborado financiando los servicios editoriales de Content Ed Net Communications S.L. Genzyme S.L.U. no revisó, controló, aprobó ni participó en la redacción de los contenidos de la guía y, por tanto, no es responsable de la exactitud o integridad de la información vertida, quedando indemne, a todos los efectos, de cualquier contingencia que pudiera derivarse de su publicación.

Aceptado tras revisión externa: 23.01.15.

Cómo citar este artículo:

Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Pascual-Pascual SI, Pérez-López J, Vilchez-Padilla JJ, Bautista-Lorite J, et al. Guía para el seguimiento de la

enfermedad de Pompe de inicio tardío. Rev Neurol 2015; 60: 321-8.

© 2015 Revista de Neurología

intervención-comparación-resultados) [5]. Se utilizaron los términos de búsqueda *'Pompe disease'* y *'late-onset'*, *' α -glucosidase deficiency'*, *'acid maltase deficiency'*, *'glycogen storage disease type II'* y *'glycogenesis type II'*, con un filtro por fecha de publicación entre octubre de 2011 y febrero de 2014. Se efectuaron otras dos búsquedas: una con los términos *'glucose tetrasaccharide'* y *'Pompe disease'*, y otra con *'fatigue'* y *'Pompe disease'*, ambas sin límites en la fecha de publicación.

Posteriormente, un comité de expertos se reunió en febrero de 2014 en Madrid y, a partir de su experiencia personal y la bibliografía seleccionada, redactó este documento.

Objetivos y generalidades del seguimiento

Los objetivos principales del seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío son valorar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento con mediciones estandarizadas. El control de la evolución es básico para decidir el comienzo del tratamiento con TES en pacientes previamente asintomáticos [6].

El efecto del TES sobre la enfermedad es, a veces, difícil de objetivar en un caso determinado, por la gran variabilidad de la gravedad de la afectación, de la evolución natural y del patrón de respuesta al tratamiento [7-9]. Por ello es necesario emplear un conjunto de escalas que dispongan del máximo de sensibilidad para detectar lo más precozmente posible el comienzo de la afectación o los cambios que aparezcan en el curso de la enfermedad. También hay que considerar que las autoridades sanitarias, para financiar el TES, suelen exigir informes con valoraciones objetivas que incluyan las medidas de eficacia similares empleadas en los ensayos que avalaron el uso del medicamento.

Por otra parte, sería recomendable que se estableciera un consenso entre los médicos que atienden a los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío para emplear escalas unificadas. Los resultados podrían guardarse en un registro común para un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Un ejemplo es el Registro Español de Enfermedades Neuromusculares (<http://www.ciberer.es>).

El enfoque del seguimiento es multidisciplinar. Se debe emplear un conjunto de pruebas que evalúen los cambios en las distintas funciones que pueden alterarse en la enfermedad de Pompe de inicio tardío. Estas pruebas han de estar validadas o ser sensibles a los cambios de la función muscular, ade-

más de que puedan realizarse de manera rápida y fácil en la consulta especializada.

Siguiendo la Clasificación Internacional de la Función, Discapacidad y Salud [10], se recomienda evaluar las consecuencias de la enfermedad sobre la función de los órganos afectados, sobre las actividades de la vida diaria y en la participación social. Se valorará el estado de nutrición y la deglución. Se emplearán escalas de medida de estructuras y funciones corporales, incluyendo la fuerza muscular, la función motora y la función respiratoria. Se evaluarán la actividad y la discapacidad, así como la fatiga. Por último, se controlarán la seguridad y la tolerabilidad del TES. También hay varias recomendaciones [6] que han de tenerse en cuenta no sólo en las primeras visitas del paciente, sino también durante el seguimiento (Tabla I).

Evaluación del estado nutricional y aparato digestivo

La pérdida de peso es una característica de la enfermedad de Pompe y debe controlarse periódicamente el peso corporal. Se recomienda determinar el estado nutricional mediante parámetros analíticos en sangre (como albúmina y prealbúmina) y el índice de masa corporal, por ser un parámetro más exacto. En los niños, hay que monitorizar los parámetros de crecimiento y revisar los percentiles.

Es necesario evaluar la deglución, porque la debilidad lingual es una característica constante en la enfermedad de Pompe de inicio tardío [11] y puede dificultarla. Asimismo, también puede existir una disfagia orofaríngea por afectación de los músculos bulbares [12]. Si hay problemas de deglución, se recomienda administrar espesantes. Puede ser necesario hacer fisioterapia de la deglución.

En la enfermedad de Pompe de inicio tardío se han descrito alteraciones del sistema digestivo, como diarrea crónica y dolor abdominal, que mejoran con el TES [13].

Escalas de medida en la enfermedad de Pompe de inicio tardío

Las escalas de medida en la enfermedad de Pompe de inicio tardío deben ser válidas, es decir, han de medir los diferentes aspectos o funciones que cambian con la evolución de la enfermedad; fiables, con fiabilidad demostrada inter e intraobservador; sensibles, porque los cambios en la enfermedad de Pompe son lentos y sutiles; y eficientes, es decir, han de

ser adecuadas al tiempo, posibilidades y necesidades de la consulta donde se atiende al paciente.

Se han utilizado numerosas escalas para medir las distintas estructuras, funciones y actividades. El comité ha decidido recomendar aquellas que considere más adecuadas en cada caso.

Escalas y pruebas de medida de estructuras y funciones corporales

Escalas de fuerza muscular

La escala del Medical Research Council [14] se usa para medir la fuerza de los grupos musculares que interesan. En la enfermedad de Pompe, los que más se afectan son los del tronco y los proximales en las extremidades: flexores del cuello, aductores y abductores del hombro, flexores y extensores del codo, flexores y extensores de las caderas, y flexores y extensores de la rodilla. Se determina la contracción máxima de cada grupo muscular en dos intentos y se califica el mejor de ambos, evaluando de 0 a 5 según criterios predefinidos. Se puede hacer la puntuación global de los miembros superiores y la de los miembros inferiores. La escala está validada y es relativamente sensible [15]. El *Quick Motor Function Test* es otra prueba validada para la enfermedad de Pompe [16], pero el comité muestra sus preferencias por la escala del Medical Research Council. Por otra parte, el comité concluye que el uso de escalas cuantitativas con dinamómetro (*hand-held dynamometry*) no aporta ventajas.

Escalas de función motora

Se dispone de escalas funcionales específicas para la marcha, como la de Walton-Gardner-Medwin y la de Vignos, o la escala funcional para los miembros superiores de Brooke y la escala funcional del brazo [17]. Sin embargo, el comité considera que, actualmente, la principal escala de función motora es la prueba de la marcha en seis minutos [18], que mide la distancia recorrida en este período. Su fiabilidad, validez y relevancia se han demostrado en la enfermedad de Duchenne [19]. Si bien todavía no se ha definido qué cambios mínimos son clínicamente relevantes en la enfermedad de Pompe de inicio tardío [20], los autores de esta guía la destacan entre los instrumentos que mejor pueden reflejar su evolución. No obstante, advierten de que ha de hacerse en condiciones correctas y de que no se puede utilizar cuando los pacientes pierden la deambulación. Tampoco se puede emplear en niños menores de 5 años por falta de colaboración. Una alternativa para estos casos podría ser la prueba de *shuttle walking*, en la que el paciente camina según el ritmo

Tabla I. Recomendaciones generales para el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío [6].

| |
|--|
| Las medidas de higiene deben ser estrictas |
| Las infecciones, especialmente las respiratorias, requieren un tratamiento precoz e intensivo, incluyendo antivirales en caso de gripe |
| Ha de seguirse el calendario vacunal habitual en niños y adolescentes, y han de administrarse las vacunas recomendadas para grupos de riesgo |
| Se aconseja cautela ante la administración de miorrelajantes y depresores del sistema nervioso central |
| Es recomendable un control de la función respiratoria si el paciente va a recibir anestesia general |
| Es importante educar a la familia sobre la enfermedad |
| Debe promoverse la interacción social |
| Ha de proporcionarse apoyo psicológico al paciente y su familia |
| La rehabilitación (motora, respiratoria, etc.) es otro aspecto a tener en cuenta durante el seguimiento |

marcado por el examinador, pero todavía no está suficientemente explorada.

El comité también recomienda incluir una serie de pruebas cronometradas de la función motora, como las de marchar/correr una distancia de 10 metros, subir y bajar cuatro escalones, y el tiempo que se tarda para levantarse del suelo. Estas pruebas también se han validado en la enfermedad de Duchenne en su etapa ambulante y tienen la virtud de medir aspectos funcionales complementarios con la prueba de la marcha en seis minutos [19].

Escalas funcionales compuestas

La escala de evaluación compuesta más relevante es la *North Star Ambulatory Assessment* [21], que se diseñó específicamente para niños con distrofia muscular de Duchenne en su etapa ambulante. Aunque su validez para el seguimiento de la distrofia muscular de Duchenne ha quedado plenamente demostrada [22], no se ha hecho un uso extensivo a niños de esas edades con enfermedad de Pompe. Por lo pronto, el comité deja pendiente la recomendación de su uso, habida cuenta de que algunos de los subtests que la componen están recomendados implícitamente en esta guía.

También se ha diseñado una escala compuesta denominada *Gait, Stairs, Gowers, Chair*, diseñada por un consorcio italiano y que es específica para adultos con enfermedad de Pompe tardía [23]. Pese a que

sus diseñadores aportan pruebas sobre su utilidad, el comité no observa ventajas específicas para recomendarla, ya que la mayoría de sus subtests están implícitamente reflejados en esta guía.

Escalas de discapacidad y actividades sociales

Se han propuesto la escala de discapacidad de Rotterdam [24], el *Pediatric Evaluation of Disability Inventory* en niños [25] y la nueva escala *Rasch-built Pompe-specific Activity* (R-PAct) o escala de actividad específica de la enfermedad de Pompe construida según el análisis de Rasch [26]. El comité recomienda el uso de la escala R-PAct, que detecta limitaciones en las actividades y en la participación social a lo largo de todo el espectro de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Pompe [26]. Por otra parte, el comité considera que no es necesario incluir escalas de calidad de vida generales, como el *Short Form-36* [27], ya que el cuestionario R-PAct incluye la autovaloración del paciente sobre su grado de autonomía en las actividades personales y sociales de la vida diaria, más específica y fiable para las enfermedades neuromusculares que el *Short Form-36*.

Función pulmonar

La capacidad vital forzada es la medida de la función pulmonar más usada en la práctica y en estudios clínicos. Se mide en sedestación y en decúbito. En los pacientes sin TES, la capacidad vital forzada disminuye, pero, en los pacientes con TES, se estabiliza o incluso mejora [28,29]. También se determina la diferencia entre la capacidad vital forzada en sedestación y en decúbito, porque la caída de la capacidad vital forzada superior a un 20% al cambiar de sedestación a decúbito es un parámetro muy sensible y específico de la afectación diafragmática. Otra medición útil es la de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas. Es importante evaluar la capacidad para expulsar secreciones. La determinación del pico de flujo de la tos orienta para iniciar la fisioterapia respiratoria. Por debajo de 270 L/min, la tos es ineficaz y deben realizarse maniobras de asistencia para la expulsión de secreciones.

La determinación de la saturación de oxígeno (SaO_2) en reposo es una prueba sencilla y rápida, por lo que es recomendable. Si se observa una $\text{SaO}_2 < 95\%$ o una caída del 2-3% con respecto a las anteriores determinaciones, es aconsejable realizar una gasometría arterial.

En caso de insuficiencia respiratoria constatada ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$; $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) o si hay cambios en la sintomatología respiratoria, se debe realizar un control gasométrico anual. En caso de dete-

riorio respiratorio, hay que practicar una radiografía de tórax y prescribir oxígeno o ventilación asistida si es necesario. Las infecciones respiratorias precisan un tratamiento intenso y precoz. También ha de evaluarse la función respiratoria nocturna. La fisioterapia respiratoria debe mantenerse durante el seguimiento.

Los déficits musculares son orientativos, pero tienen mucha variabilidad. En pacientes graves pueden hacerse pruebas relacionadas con la debilidad del diafragma, como la presión inspiratoria máxima, la presión espiratoria máxima y, en casos de afectación bulbar, la presión inspiratoria nasal (*sniff test*). La medición de la presión transdiafragmática es muy sensible y fiable, pero no todos los centros pueden practicarla [17]. Otra prueba que es sencilla y útil incluso en pacientes graves es el tiempo tolerado sin soporte ventilatorio, que aumenta en los pacientes tratados con TES [17].

Marcadores bioquímicos

La medición de la creatinina es poco útil para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. En una revisión sistemática de estudios clínicos, la creatinina se estabilizó o disminuyó en la mayoría de pacientes, pero aumentó en un 20% de casos [4]. El comité no recomienda su inclusión en las pruebas de seguimiento.

Algunos estudios [30-33] consideran que la eliminación urinaria del tetrasacárido de glucosa es relativamente sensible y específica de la expresión del acúmulo de glucógeno en el músculo. Sin embargo, es una prueba muy laboriosa y no se ha comprobado su utilidad en estudios con un gran número de pacientes, por lo que el comité no la incluye dentro de las pruebas de seguimiento.

Imagen

En un estudio con participación española [34] se evaluó con resonancia magnética (RM) la afectación de los músculos del tronco en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío. Se halló que la afectación clínica se correlacionaba positivamente con el grado de infiltración grasa muscular en la RM, y se sugirió que la RM podría ser muy útil en el seguimiento. Actualmente, el equipo del Hospital de Sant Pau en Barcelona está investigando el uso de la RM en la enfermedad de Pompe de inicio tardío en un estudio en el que participan pacientes de toda España. Se realiza una primera RM con valoración objetiva del grado de afectación muscular (Dixon) [35], y luego se practicarán otras a los seis meses, un año y dos años. Al mismo tiempo, se aplican diversas escalas para investigar si hay alguna correla-

ción entre los resultados de la RM y alguna escala (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01914536>). Hasta no disponer de más datos, el comité no recomienda la RM como exploración habitual de seguimiento.

Otras pruebas

Se ha sugerido que la enfermedad de Pompe de inicio tardío puede asociarse a una ligera pérdida auditiva debida a una alteración leve del músculo estapedio [36]. Sin embargo, la prevalencia de esta pérdida es similar a la observada en la población general [37], por lo que el comité no recomienda la práctica rutinaria de audiometrías en el seguimiento.

En cuanto a la evaluación cardíaca, el comité considera que no es necesaria en el seguimiento si no se hallaron alteraciones en la evaluación inicial.

La osteoporosis se creía asociada a la enfermedad de Pompe. No obstante, los datos más recientes indican que la afectación de la masa ósea no es tan importante [38], y que el TES aumenta la densidad mineral ósea. Sin embargo, se recomienda efectuar una densitometría en la valoración inicial y repetirla al menos cada dos años [6].

En niños y adolescentes, es importante controlar el desarrollo de una escoliosis, ya que se observa en más de la mitad de los casos de inicio infantil y juvenil, y en más de un 20% de los casos de inicio en la edad adulta [39]. La exploración física y radiológica para detectar una escoliosis ha de incluirse en el seguimiento.

La fatiga es un síntoma frecuente e incapacitante en la enfermedad de Pompe. Existen muchas escalas que pueden ser útiles para la evaluación de la fatiga en las enfermedades neuromusculares [40], algunas de ellas adaptadas al español, como la escala modificada de impacto de la fatiga [41], la escala unidimensional del impacto de la fatiga [42] o el inventario multidimensional de la fatiga [43]. El comité recomienda la escala de intensidad de la fatiga [44], que se utiliza en el Pompe Registry, se considera fiable y está validada en español (Tabla II) [45]. Se plantea una serie de preguntas al paciente y se puntúan las respuestas del 1 al 7. Sin embargo, las preguntas son un poco redundantes y las respuestas son bastante subjetivas. Sería conveniente encontrar otra escala de fatiga más sencilla.

La *Goal Attainment Scaling* [46] todavía no se emplea en la enfermedad de Pompe.

Control del tratamiento enzimático sustitutivo

La eficacia del TES se evalúa con las pruebas y escalas descritas anteriormente. Además, han de contro-

Tabla II. Pruebas de seguimiento en la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

| | |
|---|--|
| Tratamiento (sintomático, enzimático sustitutivo) | |
| | Tiempo de evolución con tratamiento enzimático sustitutivo |
| Nutrición y aparato digestivo | |
| | Evaluación del estado nutricional, parámetros analíticos nutricionales en sangre (albúmina, prealbúmina), peso, índice de masa corporal, percentil |
| | Evaluación de la deglución |
| Fuerza muscular | |
| | Escala del Medical Research Council |
| Función motora | |
| | Marcha en seis minutos (distancia) |
| | Marcha/carrera de 10 metros (prueba cronometrada) |
| | Subir cuatro escalones (prueba cronometrada) |
| | Bajar cuatro escalones (prueba cronometrada) |
| | Levantarse del suelo (prueba cronometrada) |
| Escala <i>Rasch-built Pompe-specific Activity</i> (R-PAct) | |
| Función respiratoria (porcentaje respecto de la normal) | |
| | Capacidad vital forzada en sedestación |
| | Capacidad vital forzada en decúbito |
| | Disminución de la capacidad vital forzada de sedestación a decúbito |
| | Presión inspiratoria máxima |
| | Presión espiratoria máxima |
| | Saturación de oxígeno (si está alterada, realizar una gasometría) |
| Fatiga | |
| | Escala de intensidad de la fatiga |
| Control del tratamiento | |
| | Efectos adversos |
| | IgG anti enzima glucosidasa α ácida (rhGAA) |

larse la seguridad y tolerabilidad, y la aparición de anticuerpos anti-rhGAA.

El TES consiste en la administración de una dosis estándar de 20 mg/kg de alglucosidasa α cada dos semanas en infusión intravenosa. Se ha observado que la eficacia del tratamiento se mantiene a largo plazo [47]. Durante el seguimiento han de evaluarse los posibles efectos adversos del tratamiento.

Sin embargo, el TES suele tolerarse bien y, en una revisión sistemática de estudios clínicos con alglucosidasa α para el tratamiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío [4], la mayoría de los efectos adversos fueron reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión.

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, pueden desarrollarse anticuerpos contra alglucosidasa α que reducen la eficacia del tratamiento. Se recomienda monitorizar la formación de anticuerpos IgG anti-rhGAA cada tres meses durante dos años, y luego anualmente.

Recomendaciones clave

Periodicidad

Las evaluaciones anteriormente descritas deberían realizarse cada seis meses en un centro de referencia, sin perjuicio de que cada médico realice las estimaciones que considere convenientes en cada paciente.

Modelo de pruebas de seguimiento en la enfermedad de Pompe de inicio tardío

El comité presenta una serie de recomendaciones (Tabla II) para el correcto seguimiento de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío. Para poder evaluar adecuadamente los resultados de las distintas escalas, el comité aconseja que el personal médico, de enfermería o de rehabilitación que realice estas evaluaciones tenga formación específica. A este respecto, se está elaborando un manual de instrucciones, y en la página <http://www.pompe.es> pueden consultarse los vídeos correspondientes a las escalas seleccionadas. También sería útil realizar un curso de entrenamiento presencial o en línea.

Conclusiones

- El TES con alglucosidasa α ha mejorado significativamente el pronóstico de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.
- Un comité de expertos españoles ha elaborado una serie de recomendaciones para el seguimiento de los pacientes.
- En el seguimiento han de emplearse un conjunto de pruebas que evalúen los cambios en las distintas funciones que pueden alterarse en la enfermedad de Pompe de inicio tardío.

- Se presenta un modelo para las visitas periódicas del seguimiento de los pacientes. El modelo incluye, entre otros aspectos, la evaluación del estado general, de la nutrición y del aparato digestivo, así como pruebas de fuerza muscular, función motora y función respiratoria, estudio de la calidad de vida y de la fatiga, y el control del tratamiento.
- Es recomendable que los profesionales que realicen las evaluaciones de los pacientes tengan formación específica.

Bibliografía

1. Bautista-Lorite J. Detección de la enfermedad de Pompe en pacientes con distrofia de cinturas indefinidas o hiperCKemias asintomáticas. Cambiando el curso de la enfermedad de Pompe. I Simposio Iberia-LATAM de la enfermedad de Pompe. Madrid, 26-27 de abril de 2013.
2. Gungor D, Kruijshaar M, Plug I, D'Agostino R Sr, Hagemans M, Van Doorn P, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 49.
3. De Vries JM, Van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, De Visser M, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 73.
4. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 2013; 260: 951-9.
5. Marín I, Estrada MD, Casariego E. Formulación de las preguntas clínicas de la GPC [Internet]. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. 2008. URL: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/apartado04/formulacion.html>.
6. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol* 2012; 54: 497-507.
7. Winkel LPE, Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Disseldorp JAM, Remmerswaal M, Arts WFM, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004; 55: 495-502.
8. Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M, Ciana G, Fiumara A, Parini R, et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 727-35.
9. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91-7.
10. World Health Organization. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: WHO; 2011.
11. Dubrovsky A, Corderi J, Lin M, Kishnani PS, Jones HN. Expanding the phenotype of late-onset Pompe disease: tongue weakness: a new clinical observation. *Muscle Nerve* 2011; 44: 897-901.
12. Hobson-Webb LD, Jones HN, Kishnani PS. Oropharyngeal dysphagia may occur in late-onset Pompe disease, implicating bulbar muscle involvement. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 319-23.
13. Bernstein DL, Bialer MG, Mehta L, Desnick RJ. Pompe disease: dramatic improvement in gastrointestinal function following enzyme replacement therapy. A report of three later-onset patients. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 130-3.

14. O'Brien M, ed. *Aids to the examination of the peripheral nervous system*. Edinburgh: Saunders-Elsevier; 2010.
15. Wokke JHJ, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, Van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1236-45.
16. Van Capelle CI, Van der Beek NA, De Vries JM, Van Doorn PA, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, et al. The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 317-23.
17. Sacconi S. Revisión de los resultados a largo plazo en adultos. Cambiando el curso de la enfermedad de Pompe. I Simposio Iberia-LATAM de la enfermedad de Pompe. Madrid, 26-27 de abril de 2013.
18. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
19. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, et al. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve* 2013; 48: 343-56.
20. Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 160.
21. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord* 2009; 19: 458-61.
22. Pane M, Mazzone ES, Sivo S, Sormani MP, Messina S, D'Amico A, et al. Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One* 2014; 9: e108205.
23. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, et al. New motor outcome function measures in evaluation of late-onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve* 2012; 45: 831-4.
24. Hagemans MLC, Laforêt P, Hop WJC, Merckies ISJ, Van Doorn PA, Reuser AJJ, et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 537-43.
25. Østensjø S, Bjorbaekmo W, Carlberg EB, Vøllestad NK. Assessment of everyday functioning in young children with disabilities: an ICF-based analysis of concepts and content of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI). *Disabil Rehabil* 2006; 28: 489-504.
26. Van der Beek NA, Hagemans ML, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, Merckies IS. The Rasch-built Pompe-specific Activity (R-PAct) scale. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 256-64.
27. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
28. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1396-406.
29. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, Charrow J, Clemens PR, Hopkin RJ, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 456-61.
30. Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, et al. Assessing disease severity in Pompe disease: the roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C: 50-8.
31. Manwaring V, Prunty H, Bainbridge K, Burke D, Finnegan N, Franses R, et al. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; a useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 311-6.
32. Yonee C, Toyoshima M, Young SP, Maruyama S, Higuchi I, Narita A, et al. Quantitative computed tomography for enzyme replacement therapy in Pompe disease. *Brain Dev* 2012; 34: 834-9.
33. Bobillo-Lobato J, Durán-Parejo P, Tejero-Díez P, Jiménez-Jiménez LM. Glucosa tetrasacárido como biomarcador diagnóstico de la enfermedad de Pompe: estudio en 35 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2013; 141: 106-10.
34. Alejaldre A, Díaz-Manera J, Ravaglia S, Tibaldi EC, D'Amore F, Moris G, et al. Trunk muscle involvement in late-onset Pompe disease: study of thirty patients. *Neuromuscul Disord* 2012; 22 (Suppl 2): S148-54.
35. Wokke BH, Bos C, Reijnierse M, Van Rijswijk CS, Eggers H, Webb A, et al. Comparison of Dixon and T1-weighted MR methods to assess the degree of fat infiltration in Duchenne muscular dystrophy patients. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 619-24.
36. Hanisch F, Rahne T, Plontke SK. Prevalence of hearing loss in patients with late-onset Pompe disease: audiological and otological consequences. *Int J Audiol* 2013; 52: 816-23.
37. Van der Beek NA, Verschuure H, Reuser AJ, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, Poublon RM. Hearing in adults with Pompe disease. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 335-41.
38. Papadimas G, Terzis G, Papadopoulos C, Areovimata A, Spengos K, Kavouras S, et al. Bone density in patients with late onset Pompe disease. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 10: 599-603.
39. Roberts M, Kishnani PS, Van der Ploeg AT, Muller-Felber W, Merlini L, Prasad S, et al. The prevalence and impact of scoliosis in Pompe disease: lessons learned from the Pompe Registry. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 574-82.
40. Tyson SF, Brown P. How to measure fatigue in neurological conditions? A systematic review of psychometric properties and clinical utility of measures used so far. *Clin Rehabil* 2014; Feb 11. [Epub ahead of print]
41. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005; 11: 76-80.
42. Doward LC, Meads DM, Fisk J, Twiss J, Hagell P, Oprandi NC, et al. International development of the Unidimensional Fatigue Impact Scale (U-FIS). *Value Health* 2010; 13: 463-8.
43. Munguía-Izquierdo D, Segura-Jiménez V, Camiletti-Moirón D, Pulido-Martos M, Álvarez-Gallardo IC, Romero A, et al. Multidimensional Fatigue Inventory: Spanish adaptation and psychometric properties for fibromyalgia patients. The Al-Andalus study. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl 74): S94-102.
44. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-3.
45. Hernández-Vidal P, Berrios GE, Bulbena A. Concepto y evaluación de la sensación de fatiga. In Bulbena A, Berrios GE, Fernández de Larrinoa P, eds. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Barcelona: Masson; 2000. p. 123-35.
46. Schlosser RW. Goal attainment scaling as a clinical measurement technique in communication disorders: a critical review. *J Commun Disord* 2004; 37: 217-39.
47. Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Bembi B, Servidei S, Pegoraro E, et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. *J Neurol* 2012; 259: 952-8.

Guidelines for monitoring late-onset Pompe disease

Summary. Although treatment with alglucosidase alfa has helped improve the prognosis of patients with late-onset Pompe disease, both the development of the disease and the effectiveness of the treatment need to be monitored on a regular basis. This is the reason that has led a committee of Spanish experts to draw up a series of guidelines on how to follow up these patients. The committee proposes a model of follow-up tests for late-onset Pompe disease. First of all, the nutritional status and swallowing function must be evaluated. Second, and due to the variability of the clinical features, the committee recommends the simultaneous use of several scales to measure different functions and parameters. Thus, muscular force is assessed with the Medical Research Council scale; motor functioning, with the six-minute walk test and timed tests; disability, with the Rasch-built Pompe-specific Activity scale; respiratory functioning, with measurement of the forced vital capacity and oxygen saturation; and fatigue, with the fatigue intensity scale. Lastly, the safety and tolerability of enzyme replacement therapy are controlled by registering and treating the potential side effects and measurement of the anti-alglucosidase alfa antibodies. A number of different general recommendations are also included.

Key words. Alglucosidase alfa. Enzyme replacement therapy. Follow-up. Late onset. Pompe disease.

genzyme
A SANOFI COMPANY