

Abordaje multidisciplinario y tratamiento de **Enfermedad de Pompe**

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica

GPC-IMSS-506-24



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE LA
DEFENSA NACIONAL

MARINA
SECRETARÍA DE MARINA

CSG
CONSEJO DE SALUBRIDAD
GENERAL



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

PEMEX
POR EL RESCATE DE LA SOBERANÍA

SNDIF
SISTEMA NACIONAL PARA
EL DESARROLLO INTEGRAL
DE LA FAMILIA



Av. Marina Nacional 60, piso 11, ala "B"
Col. Tacuba, D.T. Miguel Hidalgo,
C. P. 11410, Ciudad de México.
www.gob.mx/salud/cenetec

Publicado por CENETEC

© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social**. "Derechos Reservados". Ley Federal del Derecho de Autor

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) fue elaborada con la participación de las instituciones públicas que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron de que la información sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía; declaran que no tienen conflicto de interés y, en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecten su participación ni la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud; y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el Catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC; con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada institución.

Este documento puede reproducirse libremente dentro del Sistema Nacional de Salud y sin autorización escrita, sólo cuando sea usado para fines de enseñanza, en la práctica médica y en actividades no lucrativas. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el usuario pueda explotar o servirse comercialmente directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse directa o indirectamente con lucro de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la elaboración de esta GPC se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente y no sexista que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad, así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Abordaje multidisciplinario y tratamiento de enfermedad de Pompe**. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; **2024** [fecha de consulta]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-506-24/ER.pdf>

Actualización: **Total**.

ISBN en trámite.

GRUPO DE DESARROLLO

AUTORÍA

Dra. María Guadalupe Rodríguez Maldonado	Reumatología pediátrica	IMSS	Jefa de medicina interna pediátrica, UMAE HG CMN "La Raza"
Dra. Ofelia Padilla de la Torre	Neurología	IMSS	Médico adscrito al servicio de neurología, UMAE Hospital de Especialidades CMN de Occidente Guadalajara Jalisco
Dra. Rosa Isela Martínez Segovia	Medicina interna	IMSS	Jefa de admisión continua, UMAE Hospital de Especialidades No. 25 Monterrey
Dra. Diana Michelle Cantellano García	Neurología pediátrica	IMSS	UMAЕ Hospital de Pediatría CMN SXXI
Dra. Rosa Elva vela Dávila	Reumatología pediátrica	IMSS	Médico adscrito al servicio de pediatría, UMAE Hospital Especialidades No. 25 Monterrey
Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética	IMSS	UMAЕ Hospital General CMN "La Raza"

COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	Coordinación de Innovación en Salud, División de Excelencia Clínica
---------------------------------------	-----------	------	---

BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	Coordinación de Innovación en Salud, División de Excelencia Clínica
---------------------------------------	-----------	------	---

VALIDACIÓN

Protocolo de Búsqueda			
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	Coordinación de Innovación en Salud, División de Excelencia Clínica
Guía de Práctica Clínica			
Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Reumatología pediátrica	IMSS	Médico adscrito al servicio de medicina interna pediátrica UMAE Hospital de Pediatría CMN de Occidente, Guadalajara Jalisco
D. en C. José Elías García Ortiz	Genética	IMSS	Centro de Investigación Biomédica de occidente

ÍNDICE

1. Aspectos Generales.....	5
1.1. Metodología.....	5
1.1.1. Clasificación	5
1.2. Actualización del año 2010 al 2024	6
1.3. Introducción.....	7
1.4. Justificación.....	9
1.5. Objetivos.....	10
1.6. Preguntas clínicas.....	11
2. Evidencias y Recomendaciones.....	12
2.1. Diagnóstico.....	14
2.2. Abordaje Multidisciplinario.....	21
2.3. Tratamiento de Reemplazo Enzimático	36
3. Anexos.....	41
3.1. Diagramas de flujo.....	41
Algoritmo 1. Confirmación diagnóstica de Enfermedad de Pompe.....	41
Algoritmo 2. Tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con Enfermedad de Pompe	42
3.2. Cuadros o figuras.....	43
3.3. Listados de recursos	48
3.3.1. Cuadro de medicamentos.....	48
3.4. Protocolo de búsqueda.....	49
3.4.1. Búsqueda de GPC.....	49
3.4.2. Búsqueda de revisiones sistemáticas	50
3.4.3. Búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados.....	50
3.4.4. Búsqueda de estudios de cohorte y observacionales.....	51
3.5. Escalas de gradación.....	52
3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave.....	53
4. Glosario	55
5. Bibliografía.....	56
6. Agradecimientos.....	60
7. Comité Académico.....	61
8. Directorio Sectorial	62
9. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica	63

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. Clasificación

Profesionales de la salud	Neurología pediátrica, neurología, reumatología pediátrica, genética, medicina interna, pediatría
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: E74 Otros Trastornos del Metabolismo de los Carbohidratos. E74.0 Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno
Categoría de GPC	Segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales	Médicos especialistas, médicos generales, médicos familiares, estudiantes.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Innovación en Salud/División de Excelencia Clínica/ UMAE Hospital General CMN “La Raza” Ciudad de México/UMAE Hospital de Especialidades CMN de Occidente Guadalajara Jalisco/UMAE Hospital de Especialidades No. 25 Monterrey Nuevo León/ UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI Ciudad de México
Población blanco	Niños y adultos
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Innovación en Salud/División de Excelencia Clínica/ UMAE Hospital General CMN “La Raza” Ciudad de México/UMAE Hospital de Especialidades CMN de Occidente Guadalajara Jalisco/UMAE Hospital de Especialidades No. 25 Monterrey Nuevo León/ UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI Ciudad de México
Intervenciones y actividades consideradas	Interrogatorio y exploración física. Evaluación clínica especializada: neurología, neumología, endocrinología, gastroenterología, rehabilitación y genética. Estudios de laboratorio: creatinfosfoquinasa, calcio sérico, calcio urinario, fosforo urinario, niveles séricos de 25 hidroxil vitamina D y fosfatasa alcalina, pruebas de función tiroidea, gasometría arterial, determinación en leucocitos de la enzima alfa glucosidasa ácida, análisis molecular del gen de la enzima alfa glucosidasa ácida, electrocardiograma, radiografía lateral de columna torácica y lumbar, densitometría ósea, espirometría, polisomnografía, ecocardiograma. Terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa.
Impacto esperado en salud	Mejora de la calidad de la atención médica. Identificación oportuna de complicaciones. Optimización de recursos en el tratamiento
Aspectos que no cubre la GPC	Promoción de la salud, prevención, detección, pronóstico.
Metodología	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 43 Número total de fuentes vigentes de la guía original: ninguna. Número total de las fuentes utilizadas en la actualización: 43 del 2012/03/05 al 2022/03/05, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía.

	Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: mayo/2022 Número de fuentes documentales utilizadas: 43. Guías seleccionadas: 0. Meta-análisis: 3. Revisiones sistemáticas: 3. Casos y controles: 1. Estudios de cohortes:3. Estudios observacionales: 14. Consenso de expertos:6. Otras fuentes seleccionadas: 13
Conflicto de interés	Todos los integrantes del grupo de desarrollo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Año de publicación	Año de publicación: <año en que la guía es aprobada por el CNGPC>. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

1.2.Actualización del año 2010 al 2024

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

A continuación, se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El título de la guía (en caso de que haya sido actualizado):
 - Título desactualizado: Diagnóstico y tratamiento de Glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe).
 - Título actualizado: Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Enfermedad de Pompe.
2. La actualización en evidencias y recomendaciones se realizó en:
 - Diagnóstico.
 - Tratamiento.
 - Seguimiento.

1.3. Introducción

La Enfermedad de Pompe (EP), conocida también como deficiencia de maltasa ácida o glucogenosis tipo II es una enfermedad por depósito lisosomal progresiva, de origen genético autosómico recesivo. Reconocida como el primer desorden de almacenamiento lisosomal, fue descrita por Johannes Pompe en 1932, en una niña fallecida con grave debilidad muscular y miocardiopatía hipertrófica, con depósito de glucógeno en el corazón, en el hígado, en los riñones y en el músculo esquelético. (Bay L, 2019).

La EP, es causada por variantes patogénicas bialélicas en el gen GAA (MIM 606800) el cual codifica la enzima lisosomal alfa 1-4 glucosidasa ácida (GAA; EC 3.2.1.20), también conocida como maltasa ácida (Davison J, 2020). El gen (GAA), se localizó en el brazo largo del cromosoma 17 y se han descrito más de 500 mutaciones, variantes patogénicas del gen ocasionan deficiencia parcial o completa de la enzima GAA, la cual tiene una función de limpieza celular en la degradación lisosomal del glucógeno (Toscano A, 2019). La deficiencia de GAA da como resultado un almacenamiento y una acumulación progresivos de glucógeno, inicialmente dentro del lisosoma, pero posteriormente dentro del citoplasma y en el interior del músculo, se forman zonas de glucógeno libre entre las fibras musculares que causan daños graves a la ultraestructura muscular y a su funcionamiento (Davison J, 2020).

Se han informado más de 500 mutaciones del gen GAA, incluidas inserciones, deleciones, sitios de empalme y mutaciones sin sentido (pompevariantdatabase.nl). La mayoría son exclusivas de las familias, pero algunas son comunes en grupos étnicos particulares, como holandeses, chinos de Taiwán, afroamericanos, etc. El defecto más común que se ha encontrado en personas caucásicas con EP de aparición tardía es la mutación intrónica (c.-32-13T>G antes conocida como IVS1) que permite la generación de niveles bajos de enzima funcional (Meena N, 2020).

La EP se presenta con una amplia variedad de características clínicas y diferentes expectativas de vida, dependiendo de la edad de inicio. Se reconocen dos fenotipos clínicos distintivos principales, basados en la edad de aparición de los síntomas y la presencia o ausencia de miocardiopatía.

El tipo grave o Enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD por sus siglas en inglés) o tipo clásico, incluye pacientes con menos del 1% de actividad de la enzima GAA, por lo que desarrollan síntomas durante el primer año de vida y si no se tratan, rara vez sobreviven más de 18 meses. El tipo leve, o Enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD por sus siglas en inglés) o tipo no clásico, puede manifestarse en la infancia, adolescencia o edad adulta (Meena N, 2020) y se presenta en pacientes con actividad enzimática hasta en un 40% de los valores normales (Dubrovsky A, 2018). Las manifestaciones clínicas de ambas variedades, se señalan a continuación y en el cuadro 1.

Enfermedad de Pompe de inicio infantil o clásica (IOPD):

- Puede ser evidente incluso dentro del útero, pero el inicio más típico, es a una mediana de edad de cuatro meses, con la presencia de hipotonía, debilidad muscular generalizada, dificultad para alimentarse, retraso en el crecimiento, dificultad respiratoria y miocardiopatía hipertrófica. La evolución natural de la enfermedad comúnmente resulta en la muerte a los dos años de edad por obstrucción progresiva del flujo de salida del ventrículo izquierdo e insuficiencia respiratoria (Leslie N, 2017)

Enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD)

- Se presenta generalmente en dos formas a) individuos con inicio antes de los 12 meses de edad sin miocardiopatía (IOPD no clásica); y b) individuos con inicio después de los 12 meses de edad, que se caracterizan por presentar debilidad muscular proximal e insuficiencia respiratoria; la afectación cardíaca clínicamente significativa, es poco común (Leslie N, 2017).

1.4. Justificación

La prevalencia de la EP según datos de Orphanet, es de 1-9, por 100,000 nacidos vivos. Sin embargo, la epidemiología de esta patología es un tema de debate, algunos autores informan que la incidencia combinada de ambas formas de la enfermedad (inicio infantil e inicio tardío). es de 1:40, 000 a 1:300,000 nacidos vivos (Bay L, 2019; Toscano A, 2019). Así mismo, dependiendo de la etnia y de la zona geográfica consultada (ver cuadro 2) se identifican cifras diferentes (Leslie N, 2017). En México no se tienen datos de la prevalencia de la enfermedad.

La EP, es una enfermedad rara que puede pasar desapercibida y tener un importante impacto en los pacientes y sus familias; por una parte, los pacientes con variedades tempranas, fallecen en corto tiempo si no se identifican y tratan oportunamente. En cuanto a los pacientes con formas de inicio tardío, en donde la debilidad muscular es la característica principal, la enfermedad puede ser causa de cambios en su vida cotidiana, con disminución en su salud física, acompañada de una reducción en la movilidad y actividad física, que restringe a los sujetos en su vida social y familiar.

Es muy interesante señalar que la visión de la LOPD, se ha alejado de su definición original en que era considerada como un trastorno principalmente de tipo muscular. Al igual que en la IOPD, el espectro amplio de manifestaciones clínicas refleja la participación de múltiples tejidos y órganos, estableciendo así el carácter multisistémico de esta enfermedad. Las nuevas características emergentes de la enfermedad incluyen defectos vasculares y cerebrovasculares como aneurisma intracraneal o arteriopatía dilatada, así como pérdida de la audición, anomalías del sistema nervioso central y periférico, escoliosis, pérdida progresiva de masa ósea y síntomas gastrointestinales y del tracto urinario (Meena N , 2020).

Un punto indispensable para establecer el adecuado tratamiento de cualquier enfermedad es contar con la certeza en su diagnóstico. Este aspecto resulta de mayor complejidad cuando se trata de enfermedades raras, por lo que es necesario conocer los estudios que deben realizarse cuando se tiene la sospecha clínica de EP. Una vez diagnosticada, la EP se debe abordar desde una perspectiva multidisciplinaria, con la finalidad de distinguir y tratar puntualmente sus complicaciones, identificar si en algún momento de la evolución se requiere de la administración de terapia de reemplazo enzimático y evaluar la respuesta individual a la administración de dicho tratamiento

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Enfermedad de Pompe** forma parte del Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2019-2024.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo y tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Señalar los estudios de laboratorio mediante los cuales se establece el diagnóstico de certeza de Enfermedad de Pompe.**
- **Identificar las evaluaciones médicas y estudios paraclínicos, que se requieren para el abordaje multidisciplinario de pacientes Enfermedad de Pompe.**
- **Definir las indicaciones del tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con Enfermedad de Pompe.**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención a la salud contribuyendo al bienestar de las personas, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6.Preguntas clínicas

1. En pacientes pediátricos y adultos con sospecha de Enfermedad de Pompe, ¿cuáles son los estudios de laboratorio, mediante los que se establece el diagnóstico de certeza de la enfermedad?
2. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico enfermedad de Pompe, ¿cuáles son las evaluaciones médicas y estudios paraclínicos, que se requieren para llevar a cabo el abordaje multidisciplinario?
3. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de enfermedad de Pompe, ¿cuáles son las indicaciones para administrar tratamiento de reemplazo enzimático?

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

En apego al Manual Metodológico para la Integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud¹, las evidencias y recomendaciones incluidas en esta GPC fueron realizadas en respuesta a los criterios de priorización de las principales enfermedades en el Sistema Nacional de Salud. Por consiguiente, se convocó a un grupo de desarrollo interdisciplinario de expertos que delimitaron el enfoque, los alcances y las preguntas clínicas, que llevaron a cabo la búsqueda sistemática y exhaustiva de la información científica y al obtener los documentos realizaron la lectura crítica, extracción y síntesis de la evidencia. A continuación, formularon las recomendaciones tomando en cuenta el contexto de la evidencia según el rigor y la calidad metodológica de los estudios, considerando la magnitud del riesgo-beneficio, costo-efectividad, valores y preferencias de los pacientes, así como la disponibilidad de los insumos; finalmente se envió la GPC para validación por expertos externos. Al contar con la versión final de la GPC, se presentó para su autorización al Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica para su publicación y difusión en el Catálogo Maestro².

Los autores utilizaron para graduar las evidencias y recomendaciones, la escala³: **NICE**.

Logotipos y su significado empleados en los cuadros de evidencias y recomendaciones de esta guía⁴.



Evidencia: información científica obtenida mediante la búsqueda sistemática, que da respuesta a una pregunta clínica precisa y específica. Debe incluir la descripción del estudio, tipo de diseño, número de pacientes, características de los pacientes o de la población, contexto de realización, intervenciones, comparadores, medidas de resultados utilizados, resumen de los resultados principales, comentarios sobre los problemas específicos del estudio y evaluación general del estudio.



Recomendación clave: acción con el mayor impacto en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, reducción en la variación de la práctica clínica o en el uso eficiente de los recursos en salud.



Recomendación: acción desarrollada de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud más apropiada a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica. Debe existir una relación lógica y clara entre la recomendación y la evidencia científica en las que se basan, tiene que ser concisa, fácil de comprender y contener una acción concreta.



Punto de buena práctica (PBP): sugerencia clínica realizada por consenso de expertos, cuando la información obtenida de la búsqueda sistemática fue deficiente, controvertida, inexistente o con muy baja calidad de la evidencia, por lo tanto, no se graduará, con la finalidad de ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud.

¹ Metodología para la integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. México: Secretaría de Salud, 2015. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/METODOLOGIA_GPC.pdf [Consulta 28/01/2019].

² Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica (CMGPC), México: Secretaría de Salud. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/catalogo-maestro-de-guias-de-practica-clinica-cmgpc-94842> [Consulta 28/01/2019].

³ Las evidencias y recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base conservaran la graduación de la escala original utilizada por cada una de ellas.

⁴ Modificado del Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo]

En la columna correspondiente al nivel de evidencia y grado de recomendación, el número o letra representan la calidad de la evidencia o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información.

2.1. Diagnóstico

Pregunta 1. En pacientes pediátricos y adultos con sospecha de Enfermedad de Pompe, ¿cuáles son los estudios de laboratorio mediante los que se establece el diagnóstico de certeza de la enfermedad?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Un estudio cuyo objetivo fue describir la presentación clínica de pacientes con EP, analizó en forma retrospectiva los datos de 34 pacientes diagnosticados con dicho padecimiento entre las edades de uno a 18 años. Ocho pacientes (23,5%), desarrollaron síntomas iniciales en el primer año, 12 (35%), entre la edad de 1 y 7 años y 6 (18%), después de los 7 años. Las indicaciones para sospechar la enfermedad fueron antecedentes familiares positivos en tres (9%), elevación de creatinfosfoquinasa (CK) en ocho (23,5%), retraso en el desarrollo motor en tres (9%) y debilidad muscular y/o dolor en 17 (50%). En ocho pacientes que no tenían síntomas al momento de establecer el diagnóstico, la sospecha se realizó por antecedentes familiares positivos en dos y por aumento de los valores de CK en seis. Los cuatro pacientes que permanecieron sin síntomas durante al menos 1 a 3,5 años, fueron diagnosticados a los 5 años (dos hermanos) con valores de CK que oscilaban entre 260 y 750 U/L. Los cuatro pacientes que desarrollaron síntomas clínicos, fueron diagnosticados a la edad de 1,5, 2, 2,5 y 10,5 años respectivamente, sus valores de CK variaron de 295 a 760 U/L.</p>	<p>3 NICE <i>Holzwarth J, 2022</i></p>
	<p>El aumento de la CK es un indicador sensible, aunque no específico, de la enfermedad de Pompe. Alrededor del 95% de los pacientes con LOPD tienen la CK elevada. El aumento de CK se puede encontrar en algunos pacientes presintomáticos. En la IOPD, los niveles de CK suelen ser bastante altos, a menudo superando las 2000 U/L, mientras que en la LOPD, especialmente en los casos adultos, el nivel máximo rara vez supera las 1000-1500 U/L. Por otra parte, en algunos casos los pacientes adultos pueden tener valores normales de CK.</p>	<p>4 NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>
	<p>La elevación de CK en pacientes con EP, a menudo no es cinco veces superior a los rangos de referencia y por lo general, es más alta en pacientes jóvenes en comparación con aquellos con una enfermedad de mayor duración. Si bien la CK se puede encontrar elevada en pacientes presintomáticos, algunos pacientes sintomáticos pueden tener valores normales.</p>	<p>4 NICE <i>Musumeci O, 2019</i></p>

	<p>Se recomienda realizar determinación de CK sérica, en pacientes asintomáticos con antecedente familiar de EP o con debilidad muscular de la cintura escapular.</p>	<p>D NICE <i>Toscano A, 2019</i></p>
	<p>La deficiencia completa de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) que resulta en una actividad enzimática < 1% de lo normal, se asocia con IODP; por otra parte, la actividad enzimática residual. es más variable en otros patrones de presentación de la enfermedad y generalmente no es mayor del 30% de lo normal.</p>	<p>3 NICE <i>Reuser A, 2019</i></p>
	<p>Un estudio observacional multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de LOPD en una población de alto riesgo (edad ≥ 5 años, elevación persistente de CK y debilidad muscular en las extremidades superiores y/o inferiores), mediante la determinación de la enzima α-glucosidasa ácida (GAA) en gota de sangre seca en papel filtro (DBS) como herramienta de detección, reportó que en un período de 14 meses se estudiaron 1051 casos sospechosos, de los cuales 30 resultados positivos (2,9 %) fueron detectados por la primera prueba de DBS, mientras que después de repetir la prueba, 21 muestras seguían siendo positivas. Los estudios bioquímicos y de genética molecular, confirmaron el diagnóstico de LOPD en 17 casos (1,6%).</p>	<p>3 NICE <i>Musumeci O, 2016</i></p>
	<p>En pacientes con fenotipo de distrofia muscular de cinturas no clasificada, o con elevación asintomática de Creatinquinasa (CK), la detección de LOPD mediante cuantificación de la actividad de la enzima GAA en gota de sangre seca, tiene una variabilidad que oscila entre el 0 y el 5%.</p>	<p>4 NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>
	<p>Un estudio descriptivo que analizó la actividad de la enzima GAA en muestra de DBS en 18 individuos, reportó que en 15 casos (12 variedad infantil clásica, 2 de inicio en la infancia y 1 con un fenotipo desconocido) la actividad de GAA estuvo en el rango de 11 a 56 pmol/17 h/punch, mientras que tres individuos que tenían variedad infantil clásica estaban en la zona gris de 56–94 pmol/17 h/punch. Una muestra se midió tres veces, de las cuales una estaba en el rango de paciente y 2 en zona gris. Los fibroblastos de este paciente mostraron actividad en el rango de paciente y el análisis de ADN, confirmó la presencia de dos variantes graves asociadas con la enfermedad. Estos resultados indicaron que en esta cohorte, el ensayo de DBS produjo resultados falsos negativos relativamente frecuentes (16,7 % en este análisis), aunque el número de muestras de DBS analizadas fue bajo.</p>	<p>3 NICE <i>Niño M, 2021</i></p>

	<p>La medición de la enzima GAA en muestra de DBS se ve alterada por la actividad de la maltasa glucoamilasa (MGA), otra α-glucosidasa activa a pH ácido que enmascara la deficiencia de GAA. Una estrategia para medir selectivamente GAA, en presencia de MGA, es una inhibición competitiva usando maltosa o acarbosa. Entre estos inhibidores, se demostró que la acarbosa inhibía la MGA mejor que la maltosa. Recientemente y según el informe de la reunión de consenso internacional sobre EP, el uso de hasta 2 mM de 4-metilumbeliferil-α-D-glucósido (4-MUG) en presencia de acarbosa en condiciones ácidas se indica como un buen método para evaluar la actividad selectiva de GAA.</p>	<p>4 NICE <i>Taverna S, 2020</i></p>
	<p>Actualmente, se utilizan dos técnicas para analizar muestras de DBS, el método fluorométrico y la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS-MS). Ambas técnicas son adecuadas para probar la actividad de GAA. Un estudio en un gran número de estudios realizados en muestra de DBS, demostró que la actividad de GAA medida por LC-MS-MS es más precisa que el ensayo fluorométrico, para distinguir a los pacientes con EP, de individuos heterocigotos para una mutación de GAA o con pseudodeficiencia.</p>	<p>4 NICE <i>Taverna S, 2020</i></p>
	<p>Un estudio de revisión de las principales herramientas bioquímicas utilizadas en el diagnóstico de pacientes con sospecha de EP, señaló que si bien diversos estudios en poblaciones diana han revelado el papel clave de los estudios DBS en el diagnóstico de la enfermedad, pueden ocurrir pruebas falsamente positivas, debido a una técnica incorrecta en la toma de la muestra o por circunstancias ambientales como altas temperaturas durante el transporte. Señaló que aunque la medición de la actividad de maltasa neutra se realiza en todos los ensayos DBS (un control interno), aún existe la posibilidad de un resultado falso positivo.</p>	<p>4 NICE <i>Musumeci O, 2019</i></p>
	<p>Como estudio de tamizaje, se recomienda realizar determinación de actividad de la enzima GAA en muestra de DBS, en pacientes que presentan elevación aislada de creatinfosfoquinasa y/o debilidad muscular de la cintura escapular no clasificada o inexplicable.</p>	<p>C NICE <i>Musumeci O, 2016</i> D NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>
	<p>La disminución de la actividad de la enzima GAA en muestra de DBS, se debe confirmar utilizando una muestra o estudio diferente, por ejemplo, leucocitos, fibroblastos o secuenciación del gen GAA.</p>	<p>D NICE <i>Musumeci O, 2019</i></p>

	<p>En pacientes con fuerte sospecha clínica de EP con resultados normales de actividad de la enzima GAA en muestra de DBS, se recomienda realizar determinación de la enzima GAA en leucocitos en muestra de sangre total.</p>	<p>C NICE <i>Niño M, 2021</i></p>
	<p>La actividad de la enzima GAA en leucocitos de muestras de sangre total, es un método mínimamente invasivo que se puede realizar fácilmente. El envío de la muestra debe ser rápido debido a la disminución de la actividad enzimática con el paso del tiempo. El uso de acarbosa para eliminar la interferencia de la maltasa glucoamilasa mejora la confiabilidad de este método.</p>	<p>4 NICE <i>Musumeci O, 2019</i></p>
	<p>Un estudio descriptivo que analizó la actividad de GAA en leucocitos utilizando glucógeno como sustrato en 1169 individuos con sospecha de EP, reportó valores dentro del rango de 0-3,5 nmol/mg/h para pacientes con variedad infantil clásica, 20 pacientes presentaron variedad infantil clásica, 15 con inicio en la infancia y 111 con inicio en la edad adulta. Dos individuos eran "deficientes desconocidos". Dentro del rango de 3,5-10 nmol/mg/h, que es el rango de actividad más alto para pacientes con inicio en la infancia/inicio en edad adulta (rango 0-10 nmol/h/mg), hubo 1 paciente con variedad infantil clásica, 6 con inicio en la infancia, 20 con inicio en la edad adulta, 7 'sin Pompe/deficiente' y 3 'desconocido/deficiente'. Esto indicó que el rango de 0-3,5 nmol/mg/h contenía el 95 % de los pacientes con variedad infantil clásica, el 71 % de inicio en la infancia y el 84 % de los pacientes de inicio en la edad adulta. El rango de 3,5 a 10 nmol/mg/h contenía el 5 % de los pacientes variedad infantil clásica, el 29 % de inicio en la infancia y el 16 % de los pacientes de inicio en la edad adulta.</p>	<p>3 NICE <i>Niño M, 2021</i></p>
	<p>Un estudio descriptivo que analizó la actividad de GAA en leucocitos utilizando <i>4-methylumbelliferyl-α-D-glucoopyranoside</i> (4MUG) como sustrato en 726 individuos con sospecha de EP, reportó que en el rango de pacientes de 0,0 a 4,9 nmol/h/mg hubo 19 con variedad infantil clásica, 10 con inicio en la infancia y 66 con inicio en la edad adulta, 2 sin Pompe/deficientes y 17 eran desconocidos/deficientes. Los dos individuos sin Pompe/deficientes y los 17 individuos desconocidos/deficientes mostraron una zona gris y/o valores normales cuando se analizaron en leucocitos/4MUG y/o fibroblastos/4MUG. Esto mostró que el ensayo de leucocitos/4MUG no distinguía los fenotipos de la variedad infantil clásica de los de aparición tardía. El rango 4.9–6.7 mostró 1 paciente de inicio en la infancia.</p>	<p>3 NICE <i>Niño M, 2021</i></p>

	<p>Se puede establecer el diagnóstico de EP mediante la determinación de actividad enzimática en leucocitos utilizando glucógeno o 4MGU como sustrato, siempre y cuando se elijan los valores de corte adecuados. La diferencia de valores entre pacientes e individuos sanos, es más amplia con glucógeno que con 4MUG. Ninguno de los dos ensayos discrimina por completo entre la variedad infantil clásica y los fenotipos más leves (inicio en la infancia o edad adulta), pero al usar ambos ensayos en paralelo, se pueden excluir las pseudodeficiencias causadas por el alelo caucásico GAA.</p>	<p>3 NICE <i>Niño M, 2021</i></p>
	<p>Se recomienda realizar determinación de la enzima GAA en leucocitos de muestras de sangre total, utilizando preferentemente 4MGU como sustrato, en los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con sospecha clínica de EP y actividad normal de GAA en muestra de DBS. • Pacientes con disminución de la actividad de GAA en muestras de DBS. 	<p>D NICE <i>Musumeci O, 2019</i></p> <p>C NICE <i>Niño M, 2021</i></p>
	<p>El gen GAA es responsable de la producción de la enzima GAA. La aparición de diferentes variantes patogénicas dentro del gen GAA ocasionan niveles diversos de deficiencia de la enzima GAA y actividad enzimática anormal, lo cual influye en la gravedad y el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la EP y constituye el factor principal en la considerable variación en la edad de presentación, gravedad y tasa de progresión de la enfermedad. La identificación de variantes en el gen GAA proporciona información valiosa para confirmar el diagnóstico de EP, establecer estado de portador, determinar las correlaciones variante-fenotipo y genotipo-fenotipo así como para brindar asesoramiento genético.</p>	<p>3 NICE <i>Reuser A, 2019</i></p>
	<p>Con la disminución del costo de las tecnologías de secuenciación, la posibilidad de la realización de secuenciación dirigida y de todo el exoma, el análisis molecular del gen GAA se ha utilizado cada vez con mayor frecuencia para diagnosticar pacientes con EP, especialmente en adultos con síntomas sugestivos o en poblaciones en donde aún no se dispone de pruebas de detección para recién nacidos. Se ha demostrado que estos métodos tienen un alto rendimiento diagnóstico en contextos donde los diagnósticos diferenciales con otras distrofias musculares de cinturas es difícil.</p>	<p>4 NICE <i>Musumeci O, 2019</i></p>
	<p>Para proporcionar una prueba de detección rápida y de bajo costo, se utilizan muestras en DBS para medir la actividad enzimática de la GAA mediante ensayos fluorométricos o espectrometría de masas en tándem. Sin embargo, los alelos de pseudodeficiencia pueden generar resultados falsos positivos, ya que estas variantes hipomórficas benignas</p>	<p>4 NICE <i>Musumeci O, 2019</i></p>

	provocan una disminución de la actividad enzimática observada, pero sin causar la enfermedad de Pompe.	
	En pacientes con disminución de actividad de GAA en muestra de DBS o leucocitos en sangre total se recomienda realizar estudio molecular del gen GAA con la finalidad de confirmar el diagnóstico de EP.	D NICE <i>van der Ploeg AT, 2017</i>
	El diagnóstico de IODP o LODP se establece cuando se cumplen los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> 1. Documentación de la deficiencia de la actividad de la enzima GAA en muestra de DBS y dos variantes patogénicas en el gen GAA en ambos alelos. <ul style="list-style-type: none"> o 2. Documentación de la deficiencia de la actividad de la enzima GAA en leucocitos en muestra de sangre total y dos variantes patogénicas en el gen GAA en ambos alelos. 	D NICE <i>van der Ploeg AT, 2017</i> D NICE <i>Tarnopolski M, 2016</i> D NICE <i>Bay L, 2019</i>
	El análisis de molecular del gen GAA puede no ser concluyente debido a la detección de nuevas variantes de patogenicidad desconocida o a la incertidumbre acerca de que las variaciones estén en alelos separados (en trans). Además, las variaciones pueden ser intrónicas profundas y conducir a un empalme críptico y pasar desapercibidas. Estas mutaciones deben buscarse con precisión.	D NICE <i>van der Ploeg AT, 2017</i>
	Un estudio que utilizó los datos capturados en el Registro Internacional de EP, analizó la información relacionada con la frecuencia y las características de todas las variantes de la secuencia del gen GAA que se capturaron en la base de datos de dicho Registro, como variantes candidatas asociadas a la enfermedad entre los pacientes diagnosticados con base en las características clínicas y la deficiencia de la enzima GAA. Se analizaron los datos de 1079 pacientes con variantes del gen GAA en cinco regiones geográficas y 26 países, se reportaron un total de 2075 variantes que abarcan la mayor parte del gen GAA, con excepción del exón 1 (no codificante), las regiones intrónicas profundas y las regiones del gen promotor y regulador, por tales razones, es posible que los resultados del análisis de secuencias de GAA no siempre informen la totalidad de la contribución genética. De las 2075 variantes 80 eran nuevas según una extensa revisión y estandarización de la nomenclatura siguiendo las pautas de HGVS Los datos obtenidos del Registro proporcionan información sobre la distribución y gravedad de nuevas variantes del gen GAA el amplio espectro de presentación clínica de la EP	3 NICE <i>Reuser A, 2019</i>

	<p>Un estudio descriptivo en donde se analizó la actividad de la enzima GAA en 1709 casos con sospecha de EP durante el período de 1990 a 2018, se confirmó el diagnóstico clínico de EP en 174 pacientes y se realizó comparación entre los siguientes métodos de ensayos: leucocitos usando glucógeno o 4MUG como sustrato, fibroblastos usando 4MUG como sustrato y gota de sangre seca usando 4MUG como sustrato. Se reportó que los diferentes fenotipos solo podían distinguirse utilizando fibroblastos con 4MUG como sustrato. Las pseudodeficiencias causadas por el alelo GAA2 podrían descartarse utilizando 4MUG en lugar de glucógeno como sustrato en leucocitos o fibroblastos. La pseudodeficiencia asiática solo se pudo descartar en fibroblastos utilizando 4MUG como sustrato. Se concluyó que los estudios en fibroblastos que utilizan 4MUG como sustrato, proporcionan el ensayo más fiable para el diagnóstico bioquímico de EP y pueden servir para validar los resultados de leucocitos o gotas de sangre seca.</p>	<p>3 NICE <i>Niño M, 2021</i></p>
	<p>La actividad de GAA medida en cultivo de fibroblastos obtenidos de una biopsia de piel es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de EP en pacientes sintomáticos. Brinda información valiosa en cuanto a la actividad enzimática residual y permite discriminar formas graves y moderadas, sin embargo, debe tomarse en consideración que es un método lento (el diagnóstico puede demorar hasta 6 semanas) e invasivo.</p>	<p>4 NICE <i>Dubrovski A, 2018</i></p>
	<p>En pacientes con resultados de actividad enzimática de GAA en leucocitos de muestra de sangre total y análisis molecular cuyos resultados no son concluyentes de EP, se recomienda realizar determinación de actividad enzimática de GAA en cultivo de fibroblastos, si se documenta su disminución se confirma el diagnóstico de la enfermedad.</p>	<p>C NICE <i>Niño M, 2021</i> D NICE <i>Dubrovski A, 2018</i></p>

2.2. Abordaje Multidisciplinario

Pregunta 2. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico enfermedad de Pompe, ¿cuáles son las evaluaciones médicas y estudios paraclínicos que se requieren para llevar a cabo el abordaje multidisciplinario?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Abordaje neurológico</p> <p>En un estudio de cohorte prospectivo, realizado para evaluar las características clínicas y los genotipos de pacientes con Enfermedad de Pompe en Estados Unidos, se estudiaron 113 pacientes, de los cuales 87 presentaban IOPD y 26 LOPD. Se encontró que la sintomatología motora al ingreso al estudio incluía debilidad en las extremidades inferiores en 101 (89 %) pacientes, debilidad en las extremidades superiores en 94 (83 %) y regresión de los hitos motores en 45 (40 %). En la selección, 48 (42%) pacientes eran ambulatorios (independientes o asistidos por dispositivos); 65 (58%) no podían caminar en el momento de la selección, 11 de los cuales habían caminado alguna vez. En total, 54 (48%) utilizaron dispositivos ambulatorios o de movilidad. De los pacientes con IODP 16 (18%) eran capaces de caminar, 16 (18%) requerían soporte para deambular, 12 (14%) necesitaban apoyo para mantenerse en pie, 16 (18%) no eran capaces de permanecer en pie y 24 (28%) tenían movimiento antigraavedad restringido. De los pacientes con LODP 7 (27%) eran capaces de caminar, 9 (35%) requerían soporte para deambular, 3 (12%) necesitaban apoyo para mantenerse en pie, 5 (19%) no eran capaces de permanecer en pie y 2 (8%) tenían movimiento antigraavedad restringido</p>	<p>2+ NICE <i>Kishnani P, 2019</i></p>
	<p>Una serie de casos de 59 pacientes Chinos inscritos en el Registro Global de Enfermedad de Pompe entre enero de 2013 y septiembre de 2016, reportó que las manifestaciones clínicas más comunes (ocurridas en >50 % de los pacientes) de la LOPD fueron respiratorias y musculoesqueléticas: dificultad para respirar después del ejercicio (82 %), recepción de apoyo respiratorio (52 %), debilidad muscular proximal en extremidades inferiores (87%), dificultad para deambular (69%), debilidad muscular en tronco (67%) y debilidad muscular proximal en extremidades superiores (57%) (fig. 1). Se observó un patrón similar de manifestaciones clínicas entre los pacientes del Registro del resto del mundo, con la excepción de la pérdida de la deambulaci3n (65 %) y el uso de dispositivos de deambulaci3n (50 %), que no se informaron para los pacientes del Registro Chino.</p>	<p>3 NICE <i>Zhao Y, 2019</i></p>

	<p>En un estudio observacional realizado en diferentes centros de enfermedades neuromusculares de Austria, se identificaron 25 pacientes con Enfermedad de Pompe; cuatro presentaron IODP y se encontró que el 100% de los casos mostraron retraso en el desarrollo motor y debilidad generalizada. Los dos niños más pequeños tenían la presentación clásica con cardiomiopatía. En cuanto a los hallazgos clínicos de 21 pacientes con LOPD reportaron que en la evaluación inicial, se encontró debilidad de cinturas en 17 (80%) pacientes; 15 (71%) de estos también tenían debilidad axial, 8 (38%) también tenían debilidad respiratoria y solo 4 (19%) escapular alar. En un solo caso (4%) se observó debilidad respiratoria aislada. Se encontró debilidad en las extremidades inferiores proximales en 17 (80%) casos, mientras que las extremidades superiores se vieron afectadas en solo ocho (38%).</p>	<p>3 NICE Löscher N, 2019</p>
	<p>En una cohorte belga de 52 pacientes con LOPD, la edad de inicio promedio fue de 28.9 años, con rango de 7 meses a 68 años. De los cuales el 65 % (39) presentaron como síntoma inicial, debilidad de cinturas, el 13% (7) presentaron síntomas respiratorios como única manifestación. Los síntomas en extremidades inferiores se presenta en 89.2%, la debilidad en extremidades superiores es del 72.9%, intolerancia al ejercicio 65.6%, debilidad del tronco en 65.2%. La debilidad de cinturas podía encontrarse sola o combinada con debilidad axial y/o fatiga.</p>	<p>3 NICE Vanherpe P, 2020</p>
	<p>La IOPD se presenta en los primeros meses de vida, la hipotonía (84.7%) junto a la miocardiopatía hipertrófica (78%) se encontraron como síntomas cardinales de presentación típica en infantes antes de los 12 meses, la gran mayoría de los pacientes muestran cardiomiopatía, cardiomegalia, hipotonía, insuficiencia respiratoria. Las dificultades para la alimentación, retraso del crecimiento, anomalías musculoesqueléticas se presentan en 2 tercios de los pacientes (66%), (correspondiente a IOPD clásico); en mayores de 12 meses se reportó hipotonía 84.7%, debilidad proximal miembros inferiores 72.6%, debilidad proximal miembros superiores 66%, Debilidad muscular del tronco 66%, retraso del desarrollo 64.5%, macroglosia 53.2%</p>	<p>3 NICE Tarnopolski M, 2016</p>
	<p>En pacientes con IOPD se recomienda la investigación dirigida de las siguientes manifestaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular: hipotonía, pobre control de la cabeza, debilidad facial con apertura postural de la boca, protrusión de la lengua. • Debilidad de la parte proximal y los músculos del tronco, así como los músculos distales, reflejos disminuidos. • Hitos motores ausentes, retrasados o incluso regresión 	<p>D NICE Fatehi F, 2021</p>

	<p>Para incrementar la detección de LOPD es conveniente el reconocimiento de las características de la debilidad ya que muestran un patrón particular que se recomienda investigar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afección proximal generalmente simétrica con predominio en miembros inferiores • Predominio al compartimento muscular posterior del muslo y los glúteos • Predominio por la afectación de músculos paravertebrales, flexores de cadera y cuello • Trastornos en la deambulación (con frecuencia son el motivo de consulta) • Escapula alada, escoliosis y espina rígida. • El involucro del diafragma que ocasiona compromiso respiratorio. 	<p>D NICE <i>Dubrovsky A,</i> <i>2018</i></p>
	<p>Las escalas de evaluación diagnóstica son pruebas que permiten la objetivación de la fuerza muscular y representan herramientas para la evaluación de la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento de reemplazo enzimático y la rehabilitación. La prueba rápida de función motora fue diseñada específicamente y validada en pacientes con enfermedad de Pompe y consta de 16 habilidades motoras específicas relacionadas con las actividades diarias calificadas en una escala de 5 puntos (0 "no puede realizar" a 4 "puede realizar sin esfuerzo"); se obtiene una puntuación total, expresada como porcentaje de la puntuación máxima, sumando las puntuaciones de todos los ítems.</p>	<p>4 NICE <i>Iolascon G,</i> <i>2018</i></p>
	<p>En un estudio prospectivo observacional realizado en Turín Italia, que incluyó 8 pacientes con Enfermedad de Pompe (4 de inicio temprano y 4 de inicio tardío) con rango de edad entre 2 meses a 14,5 años; se monitorizó la progresión de la enfermedad durante 3 años con una serie de escalas funcionales validadas para otras enfermedades neuromusculares y se compararon los resultados para tratar de identificar un protocolo simple y confiable para el seguimiento a largo plazo de niños con EP. Se consideró a la escala de CHOP (<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>) la mejor herramienta de evaluación de en niños menores de 2 años y en mayores de 2 años que no pueden sentarse sin soporte. La escala <i>Motor Function Measure Scala for Neuromuscular Diseases</i> (MFM20) se consideró como la mejor para niños mayores de 2 años que puedan sentarse sin apoyo. La escala de <i>North Star Ambulatory Assessment</i> (NSAA) se consideró como la mejor herramienta para niños mayores de 4 años y que pudieran caminar sin ayuda por lo menos 10 metros. Para niños mayores de 5 años idealmente se debe aplicar las pruebas MRC, en apoyo con la prueba de rango de movimiento (ROM) así como a prueba de caminata de 6</p>	<p>3 NICE <i>Ricci F,</i> <i>2018</i></p>

	minutos, es decir una evaluación muy similar a la de adolescentes y adultos.	
	<p>En pacientes con LOPD se sugiere que la evaluación de la función y fuerza del músculo esquelético incluya:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de caminata de 6 minutos o prueba de caminata de 10 metros. • Escala Medical Research Council (cuadro 3) • Escala de Warton-Garner-Medwin (cuadro 4) • Maniobra de Gowers • Medición de la calidad de vida relacionada con la salud mediante instrumentos correspondientes. 	<p>D NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>
	<p>Para niños mayores de 5 años se recomienda aplicar las pruebas Medical Research Council, en apoyo con la prueba de rango de movimiento y prueba de caminata de 6 minutos.</p>	<p>C NICE <i>Ricci F, 2018</i></p>
	<p>Debido a que las condiciones de desarrollo neurológico en menores de 5 años de edad no permiten cuantificar la fuerza muscular a través de una escala (no existe una adecuada cooperación del paciente con el explorador), y aunado a la no existencia de escalas validadas para la evaluación de la fuerza muscular ni de la función motora en pacientes con Enfermedad de Pompe, el grupo elaborador de la guía sugiere utilizar a partir de los 18 meses de edad, y en la medida de lo posible, la escala Medical Research Council para evaluar fuerza muscular y la prueba de caminata de 6 minutos para valoración de la función motora.</p>	<p>PBP</p>
	<p>Una vez establecido el diagnóstico de EP, se recomienda la evaluación de la función muscular a través de evaluación neurológica cada 3 a 6 meses en pacientes menores de 5 años de edad y anualmente para niños mayores de 5 años y adultos.</p>	<p>4 NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>
	<p>En un estudio de 18 pacientes con LOPD sin sintomatología cerebro vascular, se investigó la prevalencia de anomalías vasculares intracraneales, mediante la realización de angio-resonancia de cráneo buscando correlaciones con datos clínicos y genéticos. Se encontraron anomalías en 13 de los 18 pacientes; el diámetro de la arteria basilar a 1 cm, se correlacionó tanto con la edad (spearman rho, $p = 0,037$) como con la duración de la enfermedad ($p = 0,004$), pero no se documentó ninguna otra correlación estadísticamente significativa. La incidencia de arteriopatía dilatativa intracraneal en LOPD, fue mayor que en la población general. Las anomalías en el polígono de Willis anterior y posterior se correlacionaron con la edad y la duración de la enfermedad, pero no con la gravedad de la</p>	<p>2+ NICE <i>Pichiechio A, 2017</i></p>

	afectación muscular/respiratoria ni con los datos genéticos.	
	En un estudio cuyo objetivo fue detectar alteraciones morfológicas y funcionales cerebrales en 21 pacientes con LOPD con edad de 48±18 años, se encontró mediante RMN, vasculopatía cerebral en 12/21 (57%), con una puntuación de Fazecas > 2 en 67%. De acuerdo con los criterios de Smoker 11/21 (52%) presentaron dolicoectasia vertebrobasilar. Se detectó aneurisma intracraneal en 3/21 (14%) y deterioro neurológico en el 52% de los pacientes, de acuerdo pruebas de evaluación cognitiva de Montreal. Las pruebas de evaluación visio-construccionales, se encontraron alteradas en 43% de los casos. Se encontró correlación entre las puntuaciones Fazeka y diversas variables tales como edad (r = 0.67; p = 0.0008), y duración de la enfermedad (r = 0.43; p = 0.05) y con el grado de atrofia cortical (r=0.4) y (p=0.07)	3 NICE <i>Musumeci O, 2018</i>
	Es conveniente la evaluación cognitiva, en pacientes con LOPD al momento del diagnóstico y posteriormente anualmente. Se sugiere la realización de resonancia magnética nuclear cerebral para identificar lesiones estructurales solamente si se presentan signos/síntomas inexplicados de sistema nervioso central.	C NICE <i>Pichiechio A, 2017</i> C NICE <i>Musumeci O, 2018</i>
Abordaje neumológico		
	En un estudio en el cual se evaluaron las características clínicas, imágenes cerebrales y genéticas de una cohorte belga de 52 pacientes con LOPD, se encontró que un tercio (N = 17 (32%) de los pacientes presentó problemas respiratorios como síntoma inicial de la enfermedad, y en el 13% (N = 7) los síntomas respiratorios fueron el único síntoma inicial.	3 NICE <i>Vanherpe P, 2020</i>
	Una serie de casos de 59 pacientes Chinos inscritos en el Registro Global de Enfermedad de Pompe entre enero de 2013 y septiembre de 2016, reportó que las manifestaciones clínicas más comunes (ocurridas en >50 % de los pacientes) de la LOPD fueron respiratorias y musculoesqueléticas: dificultad para respirar después del ejercicio (82 %), y necesidad de apoyo respiratorio (52 %).	3 NICE <i>Zhao Y, 2019</i>
	La insuficiencia respiratoria es uno de los síntomas más comunes que experimentan los pacientes con enfermedad de Pompe; en un estudio de pacientes con IOPD y LOPD, la dificultad respiratoria manifestada como taquipnea o disnea fue el síntoma de presentación en al menos el 50% de los pacientes.	4 NICE <i>Mccall A, 2018</i>

	<p>La insuficiencia respiratoria ocurre tanto en pacientes con variedad IODP como en LODP, como resultado de debilidad muscular progresiva diafragmática y de músculos respiratorios accesorios (intercostales y abdominales), así como linguales y de vías aéreas superiores. Se reporta la siguiente progresión de eventos a nivel respiratorio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Debilidad muscular respiratoria progresiva; que se manifiesta de manera objetiva como una disminución de la Capacidad Vital Forzada (CVF), caída de la CVF de la bipedestación a la posición supina (>20% indica debilidad diafragmática severa), y disminución de la relación Presión Inspiratoria Máxima/Presión Espiratoria Máxima (PIM/PEM). 2) Hipoventilación, inicialmente nocturna, que progresa a diurna. 3) Reducción de la capacidad pulmonar total, debido a la incapacidad de los músculos respiratorios de generar adecuados volúmenes pulmonares. 4) Alteración del mecanismo de la tos, por debilidad muscular lingual y de músculos accesorios; que puede resultar en eventos de neumonía por aspiración. 	<p>4 NICE <i>Boentert M, 2016</i></p>
	<p>En un estudio de cohorte para identificar los determinantes de la progresión de la enfermedad respiratoria en pacientes con LODP que incluyó 22 pacientes con edad promedio de 38 años (19 a 60 años), se reportó una correlación en la reducción de la capacidad vital con los valores de presión inspiratoria/espирatoria máximas (PIM/PEM; $p < 0.0001$), así como una correlación significativa ($r^2 = 0.71$, $p < 0.0001$) entre la hipercapnia diurna y la reducción de la Capacidad Vital (<60 % del valor teórico) y de la Presión Inspiratoria Máxima (<40 % del valor teórico)</p>	<p>2+ NICE <i>Berger K, 2016</i></p>
	<p>Los trastornos respiratorios del sueño que se presentan en los enfermos con LODP incluyen hipoventilación sostenida y apnea obstructiva del sueño. Existe una distribución bimodal de estos trastornos, con predominio de eventos obstructivos en etapas tempranas y eventos pseudocentrales relacionados al sueño REM en estadios más avanzados de la LODP.</p>	<p>4 NICE <i>Dubrovsky A, 2018</i></p>
	<p>En una cohorte de pacientes con LODP se evaluó la calidad objetiva del sueño mediante polisomnografía durante una asistencia hospitalaria. El trastorno respiratorio del sueño, evaluado por el índice de alteración respiratoria (una combinación de más de 10 episodios de apnea, hipoapnea y desaturación por hora de sueño), estuvo presente en el 48 % de los pacientes y se asoció de forma independiente con la debilidad del diafragma. Los eventos ocurrieron casi exclusivamente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), y no hubo correlación con el índice de masa corporal o los síntomas de apnea obstructiva del sueño. La progresión de las hipopneas del sueño REM a la hipoventilación nocturna continua se asoció significativamente con la</p>	<p>4 NICE <i>Shah N, 2020</i></p>

	disminución de la CV inspiratoria, lo que demuestra que el grado de trastornos respiratorios del sueño está asociado con el grado de compromiso respiratorio.	
	En pacientes con IODP los trastornos del sueño se manifiestan con letargia, irritabilidad, ronquido nocturno o apnea.	4 NICE <i>Bay L, 2019</i>
	Se sugiere realizar evaluación neumológica al momento del diagnóstico, y posteriormente de manera anual. Sin embargo, en caso de que existan signos y/o síntomas de debilidad muscular respiratoria o exacerbaciones agudas, la evaluación debe realizarse cada 6 meses. Ésta deberá incluir evaluación clínica (interrogatorio, exploración física) y estudios complementarios (pruebas de función pulmonar, manometría).	D SIGN <i>Boentert M, 2016</i>
	A nivel clínico, no existe un cuestionario de tamizaje de síntomas de debilidad muscular respiratoria validado para la enfermedad de Pompe, se sugiere: 1. Interrogatorio <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas diurnos: Disnea de reposo o esfuerzo, disnea a la inmersión en agua, reducción en la capacidad física. • Síntomas relacionados con el sueño: ortopnea, interrupción del sueño, cefalea matutina, hipersomnolencia diurna y fatiga. • Capacidad de toser. • Frecuencia de infecciones respiratorias, tiempo prolongado de recuperación de las mismas. 2. Exploración física integral que incluya : <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de frecuencia respiratoria, habla, activación de músculos respiratorios accesorios; en bipedestación y posición supina y oximetría de pulso 	D NICE <i>Boentert M, 2016</i>
	Se sugiere la realización de estudios complementarios de la función pulmonar al momento del diagnóstico y posteriormente de manera anual, por parte de servicio de Neumología correspondiente. Se sugiere la evaluación de : <ul style="list-style-type: none"> - Pruebas de función pulmonar: Capacidad Vital (CV) que incluyen capacidad vital inspiratoria (CVI), capacidad vital forzada (CVF, espiratoria) y capacidad pulmonar total (CPT). La CVF deberá realizarse en bipedestación, así como en posición supina. En caso de no tolerarse ésta última, se sugiere la realización en bipedestación y sedestación. - Manometría: Presión Inspiratoria Máxima (PIM) y Presión Espiratoria Máxima (PEM). El neumólogo es el encargado de determinar el requerimiento de inicio de ventilación no invasiva/invasiva, de acuerdo a parámetros internacionales.	D NICE <i>Boentert M, 2016</i>

	<p>En pacientes menores de 5 años (debido a que no existe adecuada cooperación para la realización de pruebas de función pulmonar) con variantes infantil o tardía, se sugiere la evaluación de la función pulmonar a través de pruebas indirectas saturación de oxígeno nocturna, gasometría arterial y de ser posible, monitorización transcutánea de presión parcial de O₂ y CO₂ cada 6 a 12 meses, a realizarse por neumólogo pediatra.</p>	<p>D SIGN <i>Fatehi, 2021</i></p>
	<p>En caso de sospecha clínica de trastorno de la respiración asociado al sueño, se sugiere realizar inicialmente de manera combinada, evaluación de saturación de oxígeno por pulsioximetría y gasometría arterial. En caso de documentarse sospecha de apnea obstructiva del sueño o hipoventilación nocturna, se sugiere valorar realización de registro poligráfico cardiorrespiratorio o polisomnografía cardiorrespiratoria.</p>	<p>D NICE <i>Boentert M, 2016</i></p>
	<p>Debido a la desproporcionada debilidad diafragmática se debe considerar el monitoreo de los pacientes con síntomas compatibles con trastornos respiratorios del sueño, aun cuando la Capacidad Vital Forzada en posición sentado se encuentre dentro de los parámetros normales.</p>	<p>D NICE <i>Dubrovsky A, 2018</i></p>
	<p>Pruebas especiales como flujo pico durante la tos (FPT) evalúan la eficacia de este reflejo. Los valores normales en adultos sanos son de >400 l/min. En caso de contar con el recurso, se sugiere su evaluación basal (al momento del diagnóstico), y posterior de manera rutinaria, en caso de:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Contar con un resultado menor a 270 l/min(o <160 l/min en una exacerbación aguda) b) Exista evidencia clínica de disminución del reflejo de la tos. 	<p>D NICE <i>Boentert M, 2016</i></p>
	<p>Las secuelas de la disfunción del sistema respiratorio en pacientes con Enfermedad de Pompe incluyen un aumento de las infecciones respiratorias y una calidad del sueño reducida. Puede ocurrir neumonía por aspiración y puede ser una infección grave con efectos duraderos. Incluso cuando reciben el tratamiento adecuado, los pacientes que contraen neumonía en sus primeros tres años de vida presentan alteraciones en las pruebas de función pulmonar.</p>	<p>4 NICE <i>McCall A, 2018</i></p>
	<p>Se sugiere de manera complementaria a la vacunación completa correspondiente para el grupo de edad, la aplicación vacunación anual contra influenza y neumococo.</p>	<p>D NICE <i>Boentert M, 2016</i></p>

	<p>Se sugiere la evaluación por parte de servicio de Rehabilitación Pulmonar, para un adecuado manejo de secreciones (prevención de atelectasias e infección respiratoria), asistencia para la tos, y entrenamiento de los músculos de la respiración con la finalidad de incrementar la PIM.</p>	<p>D NICE <i>Iolascon G, 2018</i></p>
<p>Abordaje cardiaco</p>		
	<p>Una revisión retrospectiva de expedientes clínicos de 12 pacientes con IOPD, realizada con la finalidad de describir las características clínicas y moleculares de ese grupo de pacientes, reportó que el 100% de los casos presentaron miocardiopatía hipertrófica, debilidad muscular generalizada y niveles indetectables o menores del 1% de actividad enzimática de GAA.</p>	<p>3 NICE <i>Ngwiwsara L, 2019</i></p>
	<p>Un estudio prospectivo para caracterizar los hallazgos clínicos y genotípicos de una cohorte de pacientes atendidos en 52 centros de Estados Unidos de América, que incluyó 113 pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Pompe, de los cuales 87 presentaban IODP y 26 LODP reportó:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Todos los pacientes con IOPD y 6 de 26 con LOPD tenían compromiso cardíaco. Las puntuaciones z de la masa de ventrículo izquierdo (modo M) al ingreso variaron de -4,0 a 10,3 (media ± SD, -0,1 ± 2,63) [n = 85]. -Pacientes con IODP: las condiciones cardíacas informadas en la evaluación inicial fueron cardiomegalia en 72/87 (83 %); las puntuaciones z de la masa de ventrículo izquierdo oscilaron entre -3,8 y 10,3 (media ± DE, 0,4 ± 2,80 [n = 62 evaluables]); miocardiopatía o hipertrofia sin cardiomegalia reportada en 13 casos (15%); un paciente (1 %) tenía solo hipocinesia del tabique interventricular y uno (1 %) tenía arritmia sola. Los antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o arritmias de muchos pacientes coexistieron con cardiomegalia o miocardiopatía: 26 (30 %) pacientes con IOPD tenían ICC. Otras afecciones cardíacas afectaron a 26 (30 %) pacientes : 8 tenían arritmia (no especificada), 7 síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (3 sin y 4 con taquicardia supraventricular [SVT]), 6 tenían SVT sin WPW, 1 tenía taquicardia sinusal y 4 tenían taquicardia no especificada -Pacientes con LODP: seis de 26 (23 %) tenían afectación cardíaca; dos de seis también tenían ICC; uno tenía SVT; uno SVT y WPW sin cardiomegalia, cardiomiopatía o ICC. Las puntuaciones z de LVM para LOPD en general fueron de -4,0 a 1,0 (media ± SD, -1,5 ± 1,42 [n = 23]), y entre los seis pacientes con LOPD con afectación cardíaca, de -1,58 a 0,66. 	<p>2+ NICE <i>Kishnani, 2019</i></p>
	<p>Un estudio de revisión de LOPD, reportó que solo una minoría de pacientes tiene afectación cardiovascular, incluidas anomalías en la conducción auriculoventricular e hipertrofia miocárdica. Señaló que algunos estudios no han revelado anomalías cardíacas importantes; solo cambios menores muy probablemente relacionados con otros factores como la</p>	<p>4 NICE <i>Toscano A, 2019</i></p>

	hipertensión y/o la edad avanzada, pero otros han descrito alteraciones del ritmo especialmente arritmias sinusales como, taquicardia supraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White o bloqueo auriculoventricular que requirió implante de marcapasos	
	En una revisión sistemática sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes con LOPD, se incluyeron cuarenta y ocho estudios (ocho estudios de casos y controles, 15 estudios de cohortes y 25 informes/series de casos). Catorce estudios informaron hallazgos cardíacos, 25 estudios describieron hallazgos vasculares y nueve estudios informaron hallazgos tanto cardíacos como vasculares. Rara vez notificó afectación cardíaca grave en pacientes con LOPD, en particular en pacientes con inicio en la edad adulta que portan la variante común -32-13T>G.	2++ NICE <i>van Kooten HA, 2021</i>
	En una revisión sistemática sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes con LOPD, se reportó que en los estudios de casos y controles, no se informaron diferencias significativas entre los pacientes y los controles en los hallazgos del electrocardiograma (ECG). Sin embargo, el número de pacientes fue pequeño. En estudios de cohortes, se describieron varias anomalías de ECG/conducción, siendo las más comunes el patrón/síndrome de sPR, RBBB y Wolff-Parkinson-White (WPW). Sin embargo, los hallazgos menores del ECG y las anomalías de la conducción, como el BRD, también tienen una alta prevalencia en la población general sana. El síndrome o patrón de WPW se notificó en el 2,3-7,9 % de los pacientes en diferentes cohortes, mientras que la prevalencia del patrón de WPW en la población general se estima en alrededor del 0,25 %.	2++ NICE <i>van Kooten HA, 2021</i>
	En una revisión sistemática sobre la enfermedad cardiovascular en la LOPD, se reportó que en estudios de casos y controles, no se describieron anomalías cardíacas estructurales graves o disfunción cardíaca en el ecocardiograma transtorácico u otras imágenes. En los estudios de cohortes, la hipertrofia de ventrículo izquierdo fue la anomalía más comúnmente informada. Se describió hipertrofia ventricular izquierda o índice de masa ventricular izquierdo elevado en el 4,6-16,7% de los pacientes, lo que es comparable a la prevalencia en la población general. La miocardiopatía hipertrófica, un sello distintivo de la enfermedad de Pompe infantil clásica, se describió en solo tres pacientes en los estudios recuperados de pacientes con LODP.	2++ NICE <i>van Kooten HA, 2021</i>
	En una revisión sistemática sobre la enfermedad cardiovascular en la LOPD, se reportó que las anomalías vasculares notificadas con mayor frecuencia en pacientes con LODP fueron (dolico) ectasias, con predisposición a las arterias vertebrales y/o basilares. Un estudio de casos y controles mostró un aumento del diámetro de las arterias extracraneales e intracraneales en	2++ NICE <i>van Kooten HA, 2021</i>

	<p>pacientes en comparación con los controles emparejados por edad y sexo. Es importante destacar que la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular se distribuyó uniformemente entre pacientes y controles en este estudio. En estudios de cohortes, la prevalencia de ETV varió entre 2% y 72%. Las estimaciones informadas de prevalencia de ETV en la población general varían de 0,8% a 6,5%, lo que indica que la ETV es más prevalente en pacientes con Pompe</p>	
	<p>Un estudio de casos y controles que analizó la fuerza muscular isométrica en ocho grupos musculares bilateralmente utilizando un dinamómetro, así como la puntuación total del Consejo de Investigación Médica (MRC-SS), fuerza de prensión manual, distancia de caminata de 6 min (6MWD), prueba de caminata de 10 m (10MWT) y la prueba de timed up-and-go (TUG) en 12 pacientes adultos con LOPD, ambulatorios, tratados con terapia de reemplazo enzimático y 12 controles sanos. Se reportó que la fuerza muscular isométrica media mostró una disminución significativa en los extensores de la rodilla derecha e izquierda a los 12 meses en los controles ($p < 0,014$; $p < 0,016$), a los 18 meses en los pacientes ($p < 0,010$; $p < 0,007$) y controles (solo lado derecho), $p < 0,030$) y a los 24 meses en ambos grupos ($p < 0,035$). La 6MWD media en pacientes disminuyó significativamente después de 24 meses, de 451,9 m a 368,1 m ($p < 0,003$), mientras que en los controles, la 6MWD media aumentó significativamente después de 6 meses ($p < 0,045$) y 18 meses ($p < 0,020$) (en 24 meses $p = 0,054$). En pacientes y controles, el MRC-SS, 10MWT y TUG no mostraron cambios significativos ($p > 0,05$). Se concluyó que la 6MWD es una medida de resultado útil para detectar el deterioro motor en pacientes con LOPD tratados con terapia de reemplazo enzimático.</p>	<p>2+ NICE <i>Claeys KG, 2022</i></p>
	<p>Se sugiere que los pacientes con IODP sean evaluados por el cardiólogo cada 6 meses con estudios que incluyan ECG y ecocardiograma transtorácico; sin embargo, el intervalo de tiempo puede modificarse en función de su estado clínico.</p>	<p>D NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>
	<p>Se recomienda que los pacientes con LOPD, se les realice al momento del diagnóstico un estudio cardiovascular que incluya evaluación por cardiología, electrocardiograma y ecocardiograma transtorácico para conocer si existe o no involucro a este sistema.</p>	<p>D NICE <i>Toscano A, 2019</i></p>
	<p>En virtud de que pueden ocurrir diferentes tipos de arritmias graves e incluso muerte súbita en pacientes con patrón WPW, se recomienda realizar ECG en todos los pacientes con LOPD recién diagnosticada. En pacientes con un ECG normal al inicio del estudio, podría considerarse la repetición del ECG, ya que el patrón de WPW puede ser intermitente y la EP es una patología progresiva.</p>	<p>B NICE <i>van Kooten HA, 2021</i></p>

	<p>Se recomienda realizar prueba de caminata de 6 minutos al diagnóstico en todos los pacientes con LODP; en los pacientes con compromiso cardíaco moderado a severo que reciban terapia de reemplazo enzimático, se deberá realizar una vez al año para medir el estatus funcional y estimar la respuesta al tratamiento.</p>	<p>C NICE <i>Claeys KG,</i> 2022</p>
<p>Abordaje endocrinológico</p>		
	<p>La osteopenia y la osteoporosis han sido descritas como complicaciones en todas las formas clínicas de la Enfermedad de Pompe y constituyen un factor de riesgo de fracturas, tanto en niños como en adultos. Se ha informado la presencia de fracturas en pacientes que aún conservan la deambulación, si bien aquellos con menor movilidad, en silla de ruedas o confinados a la cama presentan una incidencia mayor de este problema.</p>	<p>4 NICE <i>Dubrovsky A,</i> 2018</p>
	<p>Los factores que contribuyen a la alteración de la composición ósea en la enfermedad de Pompe son la reducción de la fuerza muscular/carga mecánica sobre el sistema óseo y la falta de actividad física, aunque también puede haber un efecto directo de la enfermedad de almacenamiento en el metabolismo óseo.</p>	<p>4 NICE <i>Langeveld M,</i> 2018</p>
	<p>En la IODP a atrofia muscular, influye negativamente en la salud ósea, sobre todo en las primeras fases del desarrollo musculo esquelético particularmente en los sitios corticales y, en consecuencia, se asocia con un mayor riesgo de fracturas de huesos largos. Existe una asociación con mayor riesgo de fracturas. Particularmente en pacientes no ambulatorios o dependientes de ventilación mecánica, con un porcentaje de afección de 54%, comparado con 15% de los ambulatorios, ($r=0.37$) para las extremidades superiores y ($r=0.43$) para las extremidades inferiores. Este estudio sugiere que la inmovilización prolongada es un factor de riesgo para la pérdida de la mineralización ósea, en estos pacientes. Por otro lado, la evidencia de una mayor prevalencia de fracturas por fragilidad en pacientes con LODP es limitada.</p>	<p>4 NICE <i>Iolascon G,</i> 2019</p>
	<p>Estudios han reportado una disminución en la DMO en pacientes con enfermedad de Pompe, particularmente en pacientes no ambulatorios y dependientes de ventilador (54% vs. 15% en sujetos ambulatorios). Los autores encontraron una correlación positiva estadísticamente significativa, entre la DMO corporal total menos la cabeza femoral (TBLH), y la fuerza muscular proximal de las extremidades superiores ($r = 0,37$) e inferiores ($r = 0,43$).</p>	<p>4 NICE <i>Iolascon G,</i> 2019</p>

	<p>Un estudio cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de fracturas vertebrales morfométricas y evaluar la masa ósea en adultos con enfermedad de Pompe de aparición tardía, incluyó 22 pacientes con un rango de edad de 16 a 68 años (m 40.5), todos los pacientes deambulaban por su cuenta y ninguno tenía asistencia ventilatoria. Se reportó que al menos 1 fractura vertebral estuvo presente en 17 de 22 pacientes (77%). Todas las fracturas vertebrales fueron asintomáticas. La densidad mineral ósea fue normal en el 36,5 % de los pacientes, mientras que el 36,5 % presentaba osteopenia y el 27 % presentaba osteoporosis en al menos un sitio. La prevalencia de fractura fue independiente de los parámetros funcionales musculares y respiratorios y del genotipo.</p>	<p>3 NICE <i>Bertoldo F, 2015</i></p>
	<p>En el manejo multidisciplinario e integral de los pacientes afectados por enfermedades neuromusculares, la evaluación del estado de salud ósea a través de estudios paraclínicos debe integrarse como un componente obligatorio en la evaluación del deterioro muscular y la independencia funcional.</p>	<p>D NICE <i>Iolascon G, 2019</i></p>
	<p>El examen de salud ósea en pacientes con IOPD y LODP debe incluir: Exámenes de laboratorio del metabolismo óseo (calcio sérico, calcio y fósforo urinarios, niveles séricos de 25 hidroxivitamina D y fosfatasa alcalina) : al momento del diagnóstico y cada 12 meses Radiografía lateral de columna toracolumbar al menos cada 12 a 36 meses. En caso de referir dolor de espalda baja , historia de trauma reciente o disminución de Z-score >0.5 SD en seguimiento serial se debe tomar radiografía lateral de columna torácica y lumbar : si se presentan síntomas como dolor de espalda o se sospecha de fracturas vertebrales Densitometría ósea : al momento del diagnóstico y después cada 12 meses (si la edad permite su realización)</p>	<p>D NICE <i>Iolascon G, 2019</i> C NICE <i>Bertoldo F, 2015</i></p>
	<p>Se recomienda realizar evaluación con densitometría ósea en todos los pacientes con LODP sintomáticos al momento de establecer el diagnóstico y posteriormente una vez al año. En caso de osteopenia u osteoporosis los pacientes deben ser evaluados de forma rutinaria por el especialista y recibir el tratamiento que sea requerido de acuerdo con las guías utilizadas para la población general.</p>	<p>C NICE <i>Bertoldo F, 2015</i> D NICE <i>Dubrovsky A, 2018</i></p>
	<p>El sistema endocrinológico ha sido poco estudiado en la Enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD). En algunos casos de enfermedad de Pompe infantil, se han encontrado infiltraciones de glucógeno en diferentes glándulas como tiroides, paratiroides, corteza suprarrenal e hipófisis.</p>	<p>4 NICE <i>Toscano A, 2019</i></p>

E	Un estudio descriptivo, realizado en un centro universitario de Minnesota, reportó una prevalencia de hipotiroidismo del 3,15% (56,072 de 1,782,720 pacientes) en la población de pacientes adultos de dicho centro; en el estudio se identificaron 10 pacientes atendidos por Enfermedad de Pompe de inicio tardío, cinco de los cuales tenían diagnóstico de hipotiroidismo (50%, IC 95%: 23.7- 76.3, p < 0.001 comparado con la población adulta general).	<p>3 NICE <i>Schneider J, 2016</i></p>
Rc	Se recomienda que los pacientes con Enfermedad de Pompe, tanto de inicio temprano como tardío, sean evaluados por el servicio de endocrinología al momento del diagnóstico y posteriormente una vez al año, con la finalidad de buscar de manera intencionada la posibilidad de hipotiroidismo y establecer tratamiento y seguimiento correspondientes.	<p>D NICE <i>Toscano A, 2019</i> C NICE <i>Schneider J, 2016</i></p>
Abordaje gastroenterológico		
E	Un estudio prospectivo de 58 pacientes mayores de 18 años de edad con LODP, en donde se evaluó la salud gastrointestinal mediante un cuestionario, reportó que la prevalencia de síntomas gastrointestinal de intensidad moderada a grave fue: reflujo gastroesofágico 4%, náusea y vómito 8%, constipación 15%, deglución lenta 15%, dolor abdominal 18%, distensión abdominal 22% y diarrea 28%.	<p>3 NICE <i>Korlimarla A, 2021</i></p>
E	Un estudio de revisión señaló que los síntomas gastrointestinales relacionados con la IODP incluyen reflujo gastroesofágico, disfagia orofaríngea (informada incluso en pacientes de 15 días de vida) y dificultad para alimentarse, dan como resultado ganancia ponderal deficiente, retraso en el crecimiento, incapacidad para alimentarse por vía oral y necesidad de apoyo nutricional. Por otra parte, síntomas como náusea, vómito, diarrea crónica, dolor abdominal, distensión abdominal, pérdida de apetito y saciedad temprana son menos conocidos pero pueden estar presentes en la LOPD.	<p>4 NICE <i>McCall A, 2018</i></p>
Rc	Se recomienda evaluación gastroenterológica cada 3-6 meses en pacientes con OIDP y cada 6 a 12 meses en casos de LODP (el intervalo de tiempo puede modificarse en función de su estado clínico), con realización de estudios pertinentes y tratamiento acorde a las necesidades de cada paciente.	<p>D NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>
Rehabilitación		
E	Una revisión sistemática cuyo objetivo fue identificar evidencia científica, con la cual se pudiera establecer un enfoque específico de terapia de rehabilitación de pacientes con IODP y LODP, encontró 4 estudios en los que se evaluaron cohortes únicas de 8-9 pacientes para los estudios	<p>2++ NICE <i>Corrado B, 2018</i></p>

	<p>de rehabilitación respiratoria y 23 en un estudio de reeducación motora. Se reportó que el entrenamiento de los músculos inspiratorios con umbral, aumentó las presiones generadas durante la inspiración y que el ejercicio aeróbico era capaz de aumentar la resistencia y el rendimiento muscular de los pacientes. Sin embargo, señaló que el tratamiento de rehabilitación para pacientes con EP no tenía validación fundamentada en medicina basada en evidencia.</p>	
	<p>Una revisión narrativa señaló que no hay pautas establecidas para el fortalecimiento muscular o para el ejercicio terapéutico en pacientes con LOPD; señaló que si bien una pequeña cantidad de estudios ha demostrado que el ejercicio aeróbico submáximo puede aumentar la función y la fuerza muscular, se necesitan más estudios con tamaños de muestra más grandes.</p>	<p>4 NICE <i>Iolascon G, 2018</i></p>
	<p>El objetivo de la rehabilitación es mejorar la calidad de vida del paciente, la terapia debe centrarse en la prevención de las complicaciones primarias y secundarias de la enfermedad. De modo similar que para otras enfermedades neuromusculares se busca lograr la máxima función motora posible, procurando mejorar la marcha y las transferencias, subir y bajar escaleras, agacharse y levantarse, conservar la función respiratoria y mantener en todo lo posible la independencia para las actividades de la vida diaria.</p>	<p>4 NICE <i>Dubrovski A, 2018</i></p>
	<p>Como regla general, todos los tratamientos de rehabilitación física deben adecuarse a cada caso tomando en cuenta la condición particular del paciente en el momento de la evaluación y las expectativas; la inclusión de medidas terapéuticas complementarias como ejercicios rehabilitatorios de la deglución, foniatricos o terapia ocupacional debe valorarse en forma individual.</p>	<p>D NICE <i>Dubrovski A, 2018</i></p>
	<p>El régimen de ejercicios que se recomienda para pacientes con IODP y LODP es:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicar las precauciones generales en cuanto a ejercicios de fortalecimiento que se siguen para otras enfermedades musculares degenerativas. • Realizar evaluación por neumología antes de iniciar un régimen de ejercicio. • Comenzar el ejercicio terapéutico lentamente con aumentos graduales de intensidad leve a moderada para alcanzar niveles aeróbicos de aproximadamente el 60-70% del esfuerzo máximo; permitir períodos de descanso y realizarse con una frecuencia de 3-5 días por semana. • Implementar un régimen de estiramiento, realizado como parte de la rutina diaria. • Evitar ejercicios de fisioterapia extenuantes o extremos, especialmente en los músculos proximales, 	<p>D NICE <i>Fatehi F, 2021</i> D NICE <i>Iolascon G, 2018</i></p>

flexores y abductores de las extremidades inferiores, la debilidad por exceso de trabajo y la atrofia por desuso.

2.3. Tratamiento de Reemplazo Enzimático

Pregunta 3. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de enfermedad de Pompe, ¿cuáles son las indicaciones para administrar tratamiento de reemplazo enzimático?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Un meta análisis que evaluó la eficacia a largo plazo de alglucosidasa alfa con respecto a la supervivencia, la función respiratoria y motora en pacientes con LOPD en relación con la progresión natural de la enfermedad, analizó 22 publicaciones que incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios abiertos de extensión de ECA, estudios observaciones prospectivos y retrospectivos y estudios de 1 solo brazo. 438 pacientes con una duración media de los estudios de 45,7 meses y edad promedio de los pacientes de 46 años. Los datos de supervivencia se analizaron modelándolos utilizando modelos de Poisson; el modelo de efectos fijos tuvo el mejor ajuste, donde los pacientes con alglucosidasa alfa tuvieron una tasa de mortalidad casi cinco veces menor que los pacientes no tratados (RR: 0,21; IC 95 %: 0,11- 0,41). Capacidad Vital Forzada (CVF): el modelo de efectos fijos mostró que, en los pacientes no tratados la CVF disminuyó en promedio 2,3 % después de 12 meses de seguimiento y en 6,2 % después de 4 años. Los pacientes tratados con alglucosidasa alfa mostraron aumento promedio de CVF de 1,4 % después de 2 meses de tratamiento, sin embargo, regresaron gradualmente al nivel inicial aproximadamente a los 36 meses y a partir de entonces presentaron ligera disminución. Función motora: El modelo de efectos aleatorios, demostró que después de 12 meses de tratamiento, los pacientes que recibieron alglucosidasa alfa caminaron en promedio 43 metros más en la prueba de caminata de 6 minutos, que los pacientes sin tratamiento.</p>	<p>1+ NICE <i>Schofer B, 2017</i></p>
	<p>Una revisión sistemática y meta análisis para evaluar eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa en pacientes con LOPD, analizó 22 publicaciones que incluyeron ECA, estudios de intervención no aleatorizados, estudios de cohorte y series de casos reportó mejora asociada con el tratamiento de reemplazo enzimático en: distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos en promedio de 35.7 metros (95% CI: 7.78 a</p>	<p>1+ NICE <i>Dorneles, 2021</i></p>

	<p>63.75); tiempo en ventilación (cambio promedio -2.64 horas (95% CI -5.28, 0.00) y los 10 ítems relacionados con limitación de actividades físicas del dominio físico del cuestionario de calidad de vida SF-36 (cambio promedio de 1.96 (95% CI 0.33, 3.59). No se encontró efecto del tratamiento con alglucosidasa en la capacidad vital forzada, escalas de Walton y Gardner-Medwin, fuerza de extremidades superiores ni puntuación total del cuestionario de calidad de vida SF-36.</p>	
	<p>Una revisión sistemática y meta análisis para evaluar eficacia y seguridad de la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa en pacientes con LOPD, analizó 16 publicaciones que incluyeron ECA, estudios prospectivos observacionales y estudios retrospectivos con más de 10 pacientes, reportó mejoría en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (promedio 32.2 metros (95%-CI 14.98–49.47; $p=0.0003$). No hubo mejoría significativa en fuerza muscular (promedio de incremento en 0.07 puntos (95%-CI– 0.05–0.19; $p = 0.24$) y la Capacidad Vital forzada se mantuvo estable aproximadamente en - 0.01% (95%-CI - 2.48–2.45; $p = 0.99$).</p>	<p>1+ NICE <i>Berlín S, 2022</i></p>
	<p>Un estudio multicéntrico, observacional retrospectivo de una cohorte, diseñado para evaluar eficacia a largo plazo en pacientes con IOPD. Incluyó a 28 pacientes, edad entre 0 y 11 meses; edad media de inicio de tratamiento de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa 4 meses. Media de seguimiento de 5 años 11 meses. Función cardíaca: Se reportó normalización de variables cardiovasculares (grosor de la pared del ventrículo izquierdo, y fracción de eyección) a una edad media de 12 meses (rango 1-42 meses) en 53.5% de los casos, el 46.5% restante mostró mejoría parcial. Función respiratoria: 31% no requirieron ningún tipo de soporte ventilatorio, 15% requirieron ventilación no invasiva y 52% ameritaron ventilación mecánica por traqueotomía. Función motora: 25% desarrollaron deambulación independiente, en la última de las evaluaciones todos los pacientes mostraban debilidad facial, desordenes del lenguaje y/o disfagia. El 67% sobrevivieron más de 2 años.</p>	<p>3 NICE <i>Parini R, 2018</i></p>
	<p>Una revisión sistemática de Cochrane acerca de la eficacia del tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con alglucosidasa alfa en pacientes con IOPD, no encontró estudios que compararan la eficacia y seguridad de TRE con otras intervenciones, no intervenciones o placebo. Se encontró un estudio de 18 participantes que comparó 2 dosis de alglucosidasa alfa 20 mg/kg vs 40 mg/kg cada dos semanas durante 52 semanas. Los desenlaces primarios fueron: 1) Función cardíaca (medida a través de masa ventricular y fracción de eyección de ventrículo izquierdo): solo refieren que los resultados fueron similares con ambos regímenes de dosis. No hay datos disponibles que compare</p>	<p>1++ NICE <i>Chen M, 2017</i></p>

	<p>por grupos de dosis 2) Tiempo en ventilación: Los resultados de la fase inicial del ensayo describieron que la proporción de niños que estuvieron libres de ventilación fue similar en los 2 grupos. No hay datos disponibles por grupos de dosis 3) Sobrevida: quince de los 18 pacientes tratados alcanzaron la edad de 18 meses al final del estudio; tres pacientes no fueron incluidos en el análisis porque no habían alcanzado la edad de 18 meses al final del estudio, aunque estaban vivos en ese momento (a la edad de 15,9 meses, 17,9 meses y 14,4 meses). No hay datos disponibles por grupos de dosis. Se documentó mayor frecuencia de reacciones adversas en el grupo de 40 mg/kg comparado con el de 20 mg/kg : 667 por 1000 vs 553 por 1000 (RR 0.83 (0.40 a 1.76)</p>	
	<p>Se recomienda proporcionar tratamiento de reemplazo enzimático con Alglucosidasa Alfa, en individuos con diagnóstico confirmado de IOPD o LOPD, cuando el paciente cumpla criterios para su uso.</p>	<p>B NICE <i>Schoser B, 2017</i></p>
	<p>La evidencia disponible hasta el momento, recomienda que la dosis de Alglucosidasa Alfa para pacientes con IODP y LODP sea de 20 mg/kg de peso corporal en infusión intravenosa cada dos semanas, debido a que dosis mayores no han demostrado beneficio clínico y si mayor riesgo de reacciones adversas.</p>	<p>A NICE <i>Chen M, 2017</i></p>
<p>Criterios Para Iniciar Terapia De Reemplazo Enzimático</p>		
	<p>De acuerdo con Grupos de expertos en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Pompe (Cuadro 5), se recomienda iniciar TRE con Alglucosidasa Alfa en los siguientes casos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IOPD si se cumplen todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de certeza de enfermedad de Pompe • Manifestaciones clínicas. • Aceptar acudir a sus evaluaciones de seguimiento e infusiones de TRE 2. LOPD si se cumplen todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de certeza de enfermedad de Pompe. • Paciente sintomático, definido como : <ul style="list-style-type: none"> ❖ Capacidad Vital Forzada (FVC), ya sea en decúbito supino o erecto, menor del 80% del valor predicho. ❖ Debilidad muscular significativa demostrada empleando la puntuación de MRC de cuatro o menos en cualquiera de las cinturas. • Presentar función residual musculoesquelética y respiratoria • Aceptar acudir a sus evaluaciones de seguimiento e infusiones de TRE 	<p>D NICE <i>van der Ploeg AT, 2017</i></p> <p>D NICE <i>Fatehi F, 2021</i></p>

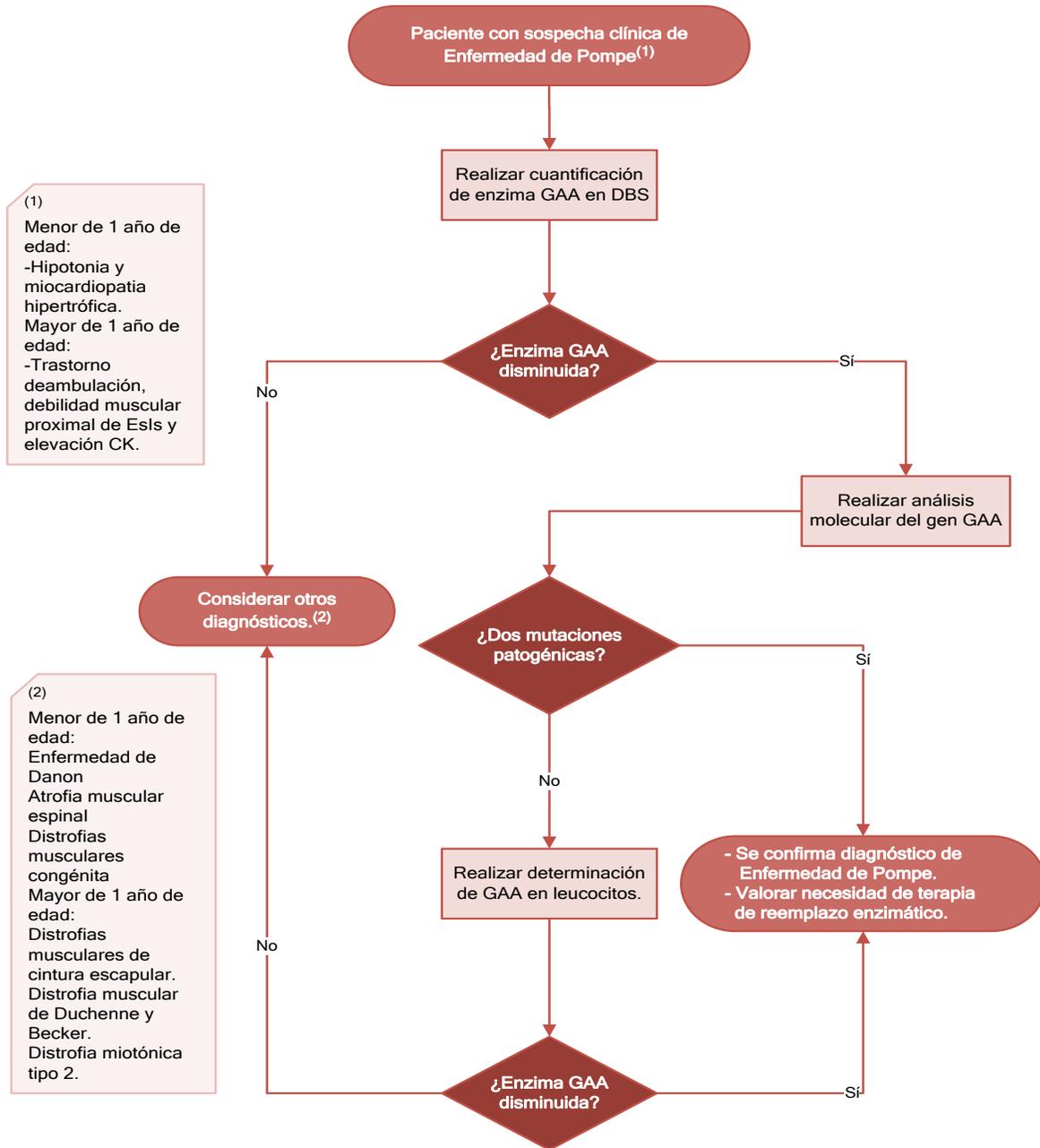
	<p>En pacientes no ambulatorios y/o que reciben ventilación no invasiva mientras están despiertos, siempre y cuando se documenten resultados predefinidos del músculo esquelético que se puedan medir y que de alcanzarlos puedan mejorar el estatus funcional del paciente, se recomienda proporcionar TRE durante 1 año y si no se alcanzan los resultados esperados suspender el tratamiento después de este tiempo.</p>	<p>D NICE <i>Fatehi F, 2021</i> D NICE <i>Tarnopolski M, 2016</i></p>
<p>Criterios Para No Iniciar Terapia De Reemplazo Enzimático</p>		
	<p>No se recomienda el inicio de la TRE en pacientes con LOPD presintomáticos, en estos casos de se sugiere realizar evaluación musculoesquelética y pulmonar cada 6 meses.</p>	<p>D NICE <i>van der Ploeg AT, 2017</i> D NICE <i>Dubrovsky A, 2018</i></p>
	<p>No se recomienda iniciar terapia de reemplazo enzimático, en pacientes con IOPD o LOPD, ante cualquiera de las siguientes situaciones (cuadro 6):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ventilación invasiva a largo plazo por insuficiencia respiratoria (no se deben excluir los pacientes que requieren ventilación aguda por afecciones como insuficiencia cardíaca o infección respiratoria aguda) • Presencia de otra enfermedad potencialmente mortal o grave en la que es poco probable que el TRE influya en el pronóstico • Presencia de otra afección médica de la que se podría esperar razonablemente que comprometa una respuesta a la ERT. • Tabaquismo. 	<p>D NICE <i>Australian Government, 2022</i></p>
<p>Criterios Para Suspender La Terapia De Reemplazo Enzimático</p>		
	<p>De acuerdo con recomendaciones de Grupos de expertos en Enfermedad de Pompe (cuadro 7), se recomienda suspender el tratamiento de reemplazo enzimático ante cualquiera de las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta de mejoría o estabilización de los síntomas que originaron el uso del TRE en el paciente Definiendo estabilización como el no empeoramiento en la determinación de los valores basales. • Disminución del 20 % o más en comparación con el año anterior en medidas de prueba de caminata de 6 minutos o disminución del 10 % o más en comparación con el año anterior en medidas de FVC en bipedestación (para garantizar la consistencia de las pruebas, la prueba debe realizarse nuevamente dentro de los 3 meses). La evaluación de estos 	<p>D NICE <i>Australian Government, 2022</i> D NICE <i>Fatehi F, 2021</i> D NICE <i>van der Ploeg AT, 2017</i> D NICE <i>Tarnopolski M, 2016</i></p>

	<p>parámetros comenzará 2 años después de que se inició el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none">• Desarrollo de la necesidad de ventilación invasiva las 24 horas, durante un período de catorce días o más, siempre y cuando la insuficiencia cardiorrespiratoria sea progresiva o, el requerimiento de ventilación no se deba a un problema potencialmente reversible como una infección o el tono muscular sea tan pobre que no haya movimiento útil.• Desarrollo de una complicación de la enfermedad o comorbilidad severa en estado avanzado que amenace la vida.• Reacciones adversas que no pueden controlarse de manera eficaz.• Falta de adherencia terapéutica.• incumplimiento del paciente de acudir a evaluaciones periódicas.• Petición del paciente.	
	<p>Se define falta de adherencia a la no asistencia a más del 20% de las infusiones de tratamiento de reemplazo enzimático en un año.</p>	<p>PBP</p>

3. ANEXOS

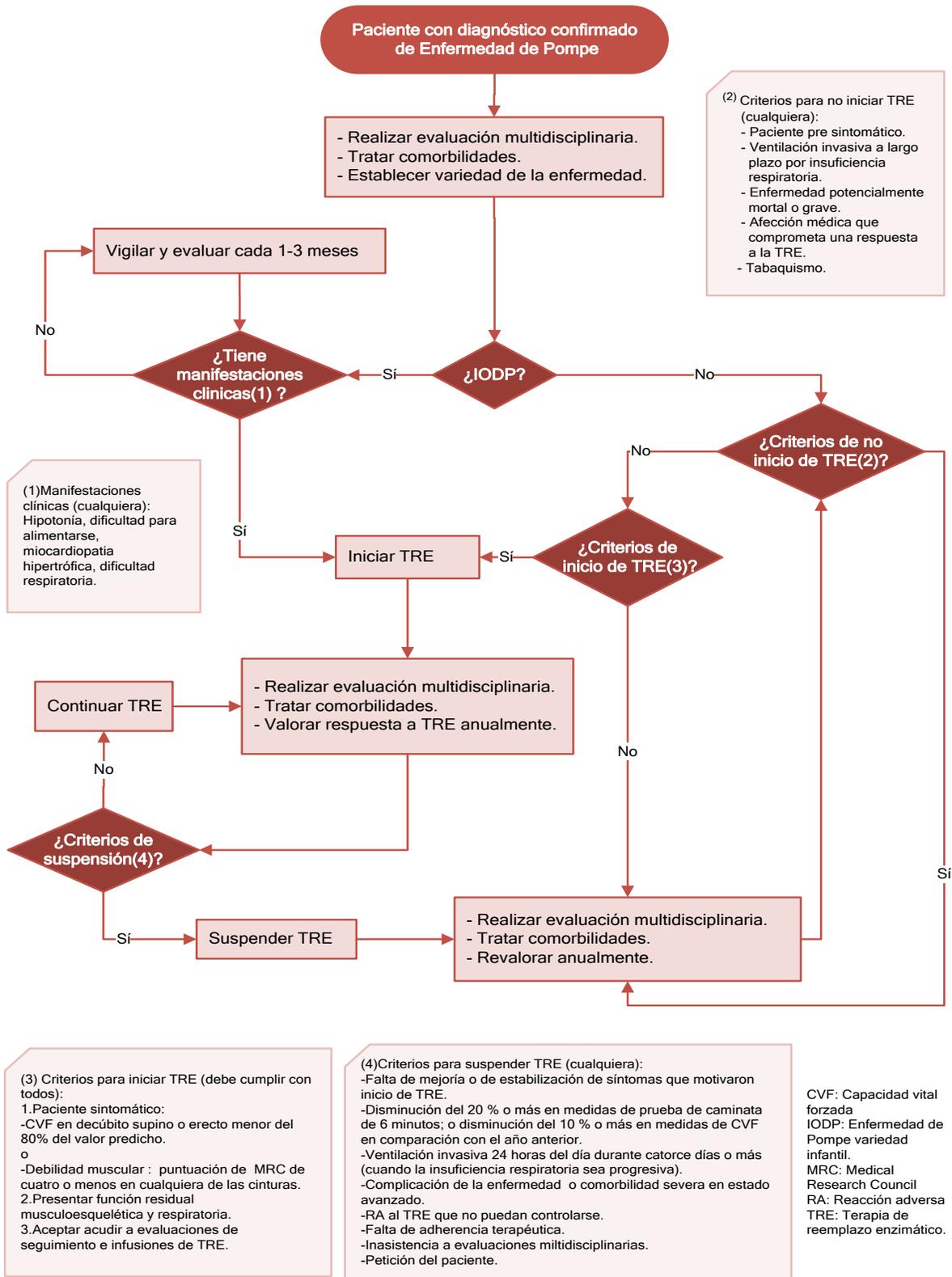
3.1. Diagramas de flujo

Algoritmo 1. Confirmación diagnóstica de Enfermedad de Pompe



GAA: alfa-glucosidasa ácida.
 DBS: gota de sangre seca en papel filtro.
 CK: creatinfosfoquinasa.
 EsIs: extremidades inferiores.

Algoritmo 2. Tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con Enfermedad de Pompe



3.2. Cuadros o figuras

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de acuerdo con variedad clínica de Enfermedad de Pompe

Sistema	IODP	LODP
Neurológico/ musculoesquelético	Debilidad muscular, retraso motor, retraso en el desarrollo, hitos motores ausentes o retrasados o incluso regresión, hipotonía, control deficiente de la cabeza, debilidad facial con postura de boca abierta, protrusión de la lengua, debilidad de los músculos proximales y del tronco, así como de los músculos distales, hipertrofia de la pantorrilla, disminución reflejos, pérdida de audición	Elevación preclínica de creatinfosfoquinasa, intolerancia al ejercicio, calambres y dolor esquelético, presentación tipo LGMD, afectación de los músculos regionales, afectación de los músculos paraespinales, marcha de pato, dificultad para levantarse de las sillas y subir las escaleras, hipoacusia neurosensorial, arterias aneurismáticas y hemorragia subaracnoidea secundaria, deterioro cognitivo, como disfunción atencional y ejecutiva, deterioro visoconstructivo, parestesia dolorosa, disfunción autonómica, síndrome de columna rígida
Respiratorio	Tos húmeda, dificultad respiratoria, neumonía recurrente o infecciones de las vías respiratorias superiores, apnea del sueño, insuficiencia respiratoria	Insuficiencia respiratoria, somnolencia diurna, fatiga y otros síntomas relacionados con hipoxia crónica e insuficiencia respiratoria
Cardiaco	Cardiomegalia, miocardiopatía hipertrófica, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones del ritmo como taquicardia supraventricular	Arritmia, hipertrofia cardíaca (menor que la observada en IODP)
Gastrointestinal	Hepatomegalia, dificultades para alimentarse y tragar, macroglosia, mala succión.	Diarrea crónica, dolor abdominal, pérdida de apetito
Endocrinológico	No reportado	Hipotiroidismo

Tomado de Fatehi F, Ashrafi MR, Babae M, Behnaz Ansari B and Beiraghi MT. Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Iranian Consensus. *Front Neurol* 2021; 12:739931.doi: 10.3389/fneur.2021.739931

Cuadro 2. Incidencia de enfermedad de Pompe de acuerdo con zonas geográfica

Población	Incidencia
Afroamericana	1:14,000
Holanda	1:138,000 IODP 1:57,000 LODP
US	1:40,000 (IODP y LODP)
China/taiwan	1:50,000
Australia	1:145,000
Portugal	1:600,000

Tomado de: Leslie N and Laurie Bailey L Pompe Disease. Last Update: May 11, 2017. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>

Cuadro 3. Escala Medical Research Council (MRC)

Puntuación	Características
0	Ausente: El músculo no se contrae, parálisis completa
1	Mínima: El músculo se contrae, pero no hay movimiento. (Puede palpase la contracción sin movimiento)
2	Escasa: El músculo se contrae y efectúa todo el movimiento, pero sin resistencia y no vence gravedad
3	Regular: El musculo puede efectuar el movimiento en contra de la gravedad como única resistencia
4	Buena: El músculo se contrae y efectúa el movimiento completo en contra de la gravedad y en contra de una resistencia manual moderada
5	Normal: El músculo se contrae y efectúa el movimiento en contra de la gravedad y de la resistencia manual máxima

Tomado de : Iolascon G, Paoletta M, Liguori S, Curci C and Moretti A. Neuromuscular Diseases and Bone. Neuromuscular Diseases and Bone. Front Endocrinol 2019;10:794.doi: 10.3389/fendo.2019.00794

Cuadro 4. Escala de Warton-Garner-Medwin

Puntuación	Características
0	Preclínico, realiza todas las actividades
1	Camina con normalidad, incapaz de correr libremente
2	Defectos detectables en la postura o marcha. Sube escaleras sin ayuda del barandal
3	Defectos detectables en la postura o marcha. Sube escaleras con ayuda del barandal
4	Camina sin ayuda. Incapaz de subir escaleras
5	Camina normalmente, incapaz de levantarse de una silla
6	Camina solo con un soporte u otra ayuda
7	Incapaz de caminar. Se sienta derecho en una silla. Capaz de desplazarse en silla de ruedas, comer y beber con normalidad
8	Incapaz de desplazarse en silla de ruedas. Logra comer y beber sin ayuda.
9	Incapaz de sentarse derecho y sin ayuda en silla de ruedas o incapaz de comer o beber sin ayuda
10	Confinado a cama. Requiere ayuda para todas sus actividades

Tomado de : Iolascon G, Paoletta M, Liguori S, Curci C and Moretti A. Neuromuscular Diseases and Bone. Neuromuscular Diseases and Bone. Front Endocrinol 2019;10:794.doi: 10.3389/fendo.2019.00794

Cuadro 5. Criterios de inicio de terapia de reemplazo enzimático

	CRITERIOS DE INICIO				
Criterio	Autor				
	Gobierno Australiano (Programa de cobertura), 2018	Fatehi F, 2021	Tarnopolsky M, 2016	Van der Ploeg A, 2017	Dubrovsky A, 2018
	Consenso Australiano	Consenso Iraní	Consenso Canadá	Consenso Europeo	Consenso Argentino
Población	IOPD y LOPD	IOPD y LOPD	IOPD y LOPD	LODP	LODP
Diagnóstico documentado de EP	√	√	√	√	*NE
Síntomas de EP	IOPD: Asintomático LODP: Al contar con **criterios de inicio	IOPD: Asintomático LODP: Sintomático ***LOPD en etapa avanzada	IOPD: Asintomático LODP: Sintomático ***LOPD en etapa avanzada	**** Sintomático	*****Sintomático
Evaluaciones basales	*NE	*NE	Función respiratoria, cardíaca y fuerza muscular	Función respiratoria y fuerza muscular	*NE
Presentar función residual musculo esquelética o respiratoria	*NE	*NE	*NE	√	*NE
Compromiso de acudir regularmente a su TRE	*NE	*NE	*NE	√	*NE
Compromiso de acudir regularmente a sus evaluaciones	*NE	*NE	√	√	*NE
Dosis	20 mg/kg cada 2 semanas	20 mg/kg cada 2 semanas	20 mg/kg cada 2 semanas	No se especifica en el documento	20 mg/kg cada 2 semanas

*NE=No se especifica en el documento

** Debe presentar al menos uno de los siguientes criterios de tratamiento:

- Prueba de función respiratoria: Pacientes con Capacidad Vital Forzada (FVC), ya sea en decúbito supino o erecto, menos del 80% del valor predicho.
- Trastornos respiratorios durante el sueño: pacientes con una incidencia de apnea/hipopnea de > cinco eventos/hora de tiempo total de sueño o más de dos episodios graves de desaturación (saturación de oxígeno <80 %) en un estudio de sueño nocturno
- Debilidad muscular significativa: Pacientes con debilidad muscular significativa como lo demuestra la prueba muscular manual (MMT) (empleando la puntuación MRC) de cuatro o menos en cualquiera de las cinturas, acompañada de una prueba de caminata de 6 minutos (6MWT).

***En pacientes no ambulatorios y/o que reciben ventilación no invasiva mientras están despiertos o en pacientes con ventilación invasiva en quienes se documenten resultados predefinidos del músculo esquelético que se pueden medir y que de alcanzarlos pudieran mejorar el estatus funcional del paciente,

****Debilidad muscular esquelética evaluada a través de pruebas de fuerza muscular o calidad de vida o afección respiratoria (CVF < 80%)

***** Debilidad muscular o reducción de la CVF .

Cuadro 6. Criterios de no inicio de terapia de reemplazo enzimático

	Gobierno Australiano (Programa de cobertura), 2018	Fatehi F, 2021	Tarnopolsky M, 2016	Van der Ploeg A, 2017	Dubrovsky A, 2018
	Consenso Australiano	Consenso Iraní	Consenso Canadá	Consenso Europeo	Consenso Argentino
Población	IOPD Y LOPD	IOPD y LOPD	IOPD y LOPD	LODP	LODP
Cualquiera de los siguientes:					
Ventilación invasiva a largo plazo por insuficiencia respiratoria antes de comenzar la terapia de reemplazo enzimático (no se deben excluir los pacientes que requieren ventilación aguda por afecciones como insuficiencia cardíaca o infección respiratoria aguda)	√	*NE	*NE	*NE	*NE
Presencia de otra enfermedad potencialmente mortal o grave en la que es poco probable que la ERT influya en el pronóstico	√	*NE	*NE	√	*NE
Presencia de otra afección médica de la que se podría esperar razonablemente que comprometa una respuesta a la ERT.	√	*NE	*NE	*NE	*NE
Tabaquismo	√	*NE	*NE	*NE	*NE

*NE=No se especifica en el documento

Cuadro 7. Criterios de suspensión de tratamiento de reemplazo enzimático

	Gobierno Australiano (Programa de cobertura), 2018	Fatehi F, 2021	Tarnopolsky M, 2016	Van der Ploeg A, 2017	Dubrovsky A, 2018
	Consenso Australiano	Consenso Iraní	Consenso Canadá	Consenso Europeo	Consenso Argentino
	IOPD Y LOPD	IOPD y LOPD	IOPD y LOPD	LODP	LODP
Una o más de las siguientes situaciones					
Falla para cumplir con evaluaciones de seguimiento	√	√	√	√	*NE
El tratamiento no mejora los síntomas que originaron que el paciente fuera aprobado para recibir el tratamiento	√	√	*NE	√	*NE
Progresión de la enfermedad	**IOPD O LOPD ***Adultos con LOPD	*NE	√	*NE	*NE
Desarrollo de una complicación de la enfermedad u otro padecimiento potencialmente mortal, que comprometería la eficacia del TRE	√	√	√	√	*NE
Reacciones adversas que no pueden controlarse de manera eficaz	√	√	√	√	√
Petición del pacientes	*NE	√	*NE	√	*NE
Falta de asistencia a infusiones de TRE	*NE	√	√	√	*NE

*NE=No se especifica en el documento

**Incluye entre otros: desarrollo de la necesidad de ventilación invasiva las 24 horas, durante un período de catorce días o más, siempre y cuando: a) la insuficiencia cardiorrespiratoria sea progresiva o, b) el requerimiento de ventilación no se deba a un problema potencialmente reversible como una infección o c) el tono muscular sea tan pobre que no haya movimiento útil

***Disminución del 20 % o más en comparación con el año anterior en medidas de 6MWT o una disminución del 10 % o más en comparación con el año anterior en medidas de FVC en bipedestación. Para garantizar la consistencia de las pruebas, la prueba debe realizarse nuevamente dentro de los 3 meses. La evaluación de estos parámetros comenzará 2 años después de que se inició el tratamiento.

3.3. Listados de recursos

3.3.1. Cuadro de medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Enfermedad de Pompe** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud:**

Medicamentos					
Clave	Principio activo	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.5548.00	Alglucosidasa alfa	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula con polvo contiene: Alglucosidasa alfa 50 mg Envase con frasco ampula y frasco ampula con 10 ml de diluyente.	Vómito, urticaria, eritema, exantema maculoapular, enrojecimiento facial, hipertensión, palidez, agitación, temblor, taquicardia, cianosis, tos, taquipnea, pirexia, escalofrío.	No se han realizado estudios de interacciones de medicamentos con alglucosidasa alfa. Como se trata de una proteína recombinante humana, es improbable que con alglucosidasa alfa se den interacciones con medicamentos mediados por el citocromo P450.	Hipersensibilidad al fármaco.

3.4. Protocolo de búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Enfermedad de Pompe**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de GPC y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español e inglés**
- Documentos publicados los últimos **10 años⁵**
- Documentos enfocados **diagnóstico y tratamiento**
- Documentos enfocados a humanos

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma.

3.4.1. Búsqueda de GPC

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el (los) término(s) MeSH **Pompe's disease** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron 20 resultados, de los cuales se utilizaron **ceros** documentos.

BÚSQUEDA	RESULTADO
("glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe's disease"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields]) AND (y_10[Filter])	20 de documentos obtenidos como resultado

Además se realizó la búsqueda de GPC en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB ⁶	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	Pompe's disease	0	0
AHRQ	Pompe's disease	0	0
NGC	Pompe's disease		
NICE	Pompe's disease	0	0
SIGN	Pompe's disease		
GUIASALUD	Enfermedad de Pompe	0	0
GUIAS AUGÉ (Ministerio Salud Chile)	Enfermedad de Pompe	0	0
Australian Government.	Pompe's disease	0	0

⁵ Periodo recomendado de búsqueda para GPC de nueva creación, en caso de ser escasa o nula la información, extender la búsqueda a 10 años. Cuando la GPC es de actualización, la búsqueda se realiza a partir de la fecha de cierre del protocolo de búsqueda de la GPC.

⁶ Realizar la búsqueda en sitios Web de GPC con temáticas específicas (SOGC y RCOG en ginecología; AAN en neurología; NCCN en oncología, entre otros)

National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines portal			
NHS Evidence	Pompe's disease	0	0
TOTAL		0	0

3.4.2. Búsqueda de revisiones sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con el (los) término(s) MeSH **alglucosidase alfa** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **23** resultados, de los cuales se utilizaron **5** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("gaa protein human"[Supplementary Concept] OR "gaa protein human"[All Fields] OR "alglucosidase alfa"[All Fields] OR ("glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe disease"[All Fields])) AND ((meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (2012/3/5:2022/3/5[pdat]))	23 documentos obtenidos como resultado

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	Pompe's disease and treatment	1	1
TOTAL		1	1

3.4.3. Búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados⁷

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **alglucosidase alfa**. Se obtuvieron **12** resultados, de los cuales se utilizaron **ceros** documentos.

⁷ Solo en caso de temas con poca información publicada, en las que GPC y RS no son suficientes para desarrollar satisfactoriamente la guía.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("gaa protein human"[Supplementary Concept] OR "gaa protein human"[All Fields] OR "alglucosidase alfa"[All Fields] OR ("glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe disease"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter] AND (2012/3/5:2022/3/5[pdat]))	12 de documentos obtenidos como resultado

3.4.4. *Búsqueda de estudios de cohorte y observacionales*

La búsqueda se realizó en PubMed de estudios de cohorte de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **pompe's disease**. Se obtuvieron **167** resultados, de los cuales se utilizaron **3** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields]) AND ("glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe s"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe s disease"[All Fields])) AND (2012/3/5:2022/3/5[pdat]	167 documentos obtenidos como resultado

La búsqueda se realizó en PubMed de estudios observacionales de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **pompe's disease treatment pompe disease studies**. Se obtuvieron **365** resultados, de los cuales se utilizaron **34** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe s"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe s disease"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe disease"[All Fields]) AND ("studies"[All Fields] OR "study"[All Fields] OR "study s"[All Fields] OR "studying"[All Fields] OR "studys"[All Fields])) AND (2012/3/5:2022/3/5[pdat]	365 documentos obtenidos como resultado

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **588**, de los cuales se utilizaron **43** en la integración de esta GPC

3.5. Escalas de gradación

Escala National Institute for Clinical Excellence (NICE)

NIVELES DE EVIDENCIA	
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-contróles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-contróles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES	
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D (BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.

3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):			
CIE-10/CIE-9	CIE-10: E74 Otros Trastornos del Metabolismo de los Carbohidratos. E74.0 Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno		
Código del CMGPC:	GPC-IMSS-506-23		
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Enfermedad de pompe			
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
Niños y adultos	Médicos especialistas, médicos generales, médicos familiares, estudiantes.	Segundo y tercer nivel de atención	
DIAGNÓSTICO			
El diagnóstico de IODP o LODP se estableció cumpliendo con los siguientes criterios: <ol style="list-style-type: none"> Documentación de la deficiencia de la actividad de la enzima GAA en muestra de DBS y dos mutaciones patogénicas del gen GAA en ambos alelos. <ul style="list-style-type: none"> Documentación de la deficiencia de la actividad de la enzima GAA en leucocitos en muestra de sangre total y dos mutaciones patogénicas del gen GAA en ambos alelos. 			
TRATAMIENTO DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE) CON ALGLUCOSIDASA			
Para proporcionar TRE el paciente contaba con criterios de inicio: <ol style="list-style-type: none"> Pacientes con IOPD (todos los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de certeza de enfermedad de Pompe. Manifestaciones clínicas. Aceptación para acudir a sus evaluaciones de seguimiento e infusiones de TRE. Pacientes con LOPD (todos los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de certeza de enfermedad de Pompe. Paciente sintomático, definido como: <ul style="list-style-type: none"> Capacidad Vital Forzada (FVC), ya sea en decúbito supino o erecto, menor del 80% del valor predicho. Debilidad muscular significativa demostrada empleando la puntuación de MRC de cuatro o menos en cualquiera de las cinturas. Presentar función residual musculoesquelética y respiratoria. Aceptar acudir a sus evaluaciones de seguimiento e infusiones de TRE. 			
Cuando se inició TRE el paciente (con IOPD o LOPD) no contaba con criterios de no inicio (cualquiera de los siguientes): <ol style="list-style-type: none"> Ventilación invasiva a largo plazo por insuficiencia respiratoria (no se deben excluir los pacientes que requieren ventilación aguda por afecciones como insuficiencia cardíaca o infección respiratoria aguda). Presencia de otra enfermedad potencialmente mortal o grave en la que es poco probable que el TRE influya en el pronóstico. Presencia de otra afección médica de la que se podría esperar razonablemente que comprometa una respuesta a la TRE. 			
Si el paciente (con IOPD o LOPD) recibe TRE no debe tener ninguno de los siguientes criterios de suspensión de TRE: <ol style="list-style-type: none"> Falta de mejoría o estabilización de los síntomas que originaron el uso del TRE en el paciente; definiendo estabilización como el no empeoramiento en la determinación de los valores basales. Disminución del 20 % o más en comparación con el año anterior en medidas de prueba de caminata de 6 minutos o disminución del 10 % o más en comparación con el año anterior en medidas de CVF en bipedestación (para garantizar la consistencia de las pruebas, la prueba debe realizarse nuevamente dentro de los 3 meses). La evaluación de estos parámetros comenzará 2 años después de que se inició el TRE. Desarrollo de la necesidad de ventilación invasiva las 24 horas, durante un período de catorce días o más, siempre y cuando la insuficiencia cardiorrespiratoria sea progresiva o, el requerimiento de ventilación no se deba a un problema potencialmente reversible como una infección o el tono muscular sea tan pobre que no haya movimiento útil. Desarrollo de una complicación de la enfermedad o comorbilidad severa en estado 			

avanzado que amenace la vida.	
5. Reacciones adversas que no pueden controlarse de manera eficaz	
6. Falta de adherencia terapéutica	
7. Incumplimiento del paciente de acudir a evaluaciones periódicas.	
En pacientes que reciben TRE, la dosis de alglucosidasa alfa que se proporciona es de 20 mg/kg cada dos semanas	
EVALUACIONES DE SEGUIMIENTO	
En pacientes con LOPD o IODP se realiza seguimiento neurológico; en mayores de 5 años de edad debe incluir:	
- Escala Medical Research Council.	
- Puntuación de Warton-Garner-Medwin.	
En pacientes con LOPD o IODP mayores de 5 años de edad, se realiza seguimiento que incluya:	
- Prueba de caminata de 6 minutos o prueba de caminata de 10 metros.	
En pacientes con LOPD o IODP se realiza seguimiento neumológico; en mayores de 5 años de edad debe incluir:	
- Pruebas de función pulmonar: Capacidad Vital Forzada (CVF) en bipedestación y sedestación.	
- Manometría: Presión Inspiratoria Máxima (PIM) y Presión Espiratoria Máxima (PEM).	
En pacientes con IODP se realiza seguimiento cardiológico que incluya:	
- Electrocardiograma.	
- Ecocardiograma transtorácico.	
En pacientes con LOPD se realiza seguimiento cardiológico que incluya:	
- Electrocardiograma o Holter para descartar arritmias.	
En pacientes con LOPD o IODP se realiza seguimiento endocrinológico que incluya evaluación de la función tiroidea y del estado de salud ósea a través de los siguientes estudios:	
- Pruebas de función tiroidea.	
- Calcio sérico, calcio y fosforo urinarios, niveles séricos 25 hidroxilado D y fosfatasa alcalina	
- Radiografía lateral de columna toracolumbar	
- Densitometría ósea (en pacientes con LOPD sintomáticos).	
En pacientes con LOPD o IODP se realiza seguimiento gastroenterológico	
En pacientes con LOPD o IODP se realiza rehabilitación	
RESULTADOS	
Total de recomendaciones cumplidas ()	
Total de recomendaciones no cumplidas ()	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado ()	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas ()	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

4.GLOSARIO

Enfermedad por Depósito Lisosomal: Las enfermedades por depósito lisosomal son un grupo de aproximadamente 50 trastornos. A los niños con una enfermedad por depósito lisosomal les faltan ciertas enzimas o tienen enzimas que no funcionan como deberían. Las enzimas son sustancias pequeñas en el cuerpo que ayudan a descomponer y reciclar sustancias químicas complejas importantes para la función y el mantenimiento de nuestro cuerpo. Cuando estas sustancias químicas no pueden descomponerse, se acumulan y pueden causar daño celular en el esqueleto, la piel, el cerebro, el corazón, el sistema nervioso y el hígado.

Glucógeno: carbohidrato complejo; forma de azúcar almacenada en las células musculares de todo el cuerpo, en moléculas más pequeñas.

Lisosomas: son pequeños componentes del interior de las células. Los lisosomas contienen enzimas que descomponen (metabolizan) muchos tipos de moléculas que entran en la célula. Cuando las enzimas no funcionan correctamente, las moléculas se acumulan, causando daños en muchas áreas del cuerpo.

Mucopolisacaridosis: son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias causadas por la ausencia o el mal funcionamiento de ciertas enzimas necesarias para el procesamiento de moléculas llamadas glicosaminoglicanos o glucosaminglucanos, que son cadenas largas de hidratos de carbono presentes en cada una de nuestras células que ayudan a construir los huesos, cartílagos, tendones, córneas, la piel, el tejido conectivo y el tejido hematopoyético. Este término no caracteriza a una enfermedad sino a un grupo de enfermedades.

5. BIBLIOGRAFÍA

Artículos de revistas:

1. Bay L, Denzler I, Durand C, Eiroa H, Frabasil J. Enfermedad de Pompe infantil: Diagnóstico y Tratamiento. Arch Argent Pediatr. 2019;117(4):271-278.
2. Berger K, Chan Y, Rom WN, Oppenheimer BW, Goldring RM et al. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. Neuromusc Disord. 2016; 26: 481-489.
3. Berli S, Brandi G, Keller E, Najia N, Vitale J and Pagnamenta A. Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis. J of Neurol. 2022; 269:733-741.
4. Bertoldo F, Zappini F, Brigo M, Moggio M, Lucchini V et al. Prevalence of Asymptomatic Vertebral Fractures in Late-Onset Pompe Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 401-406.
5. Corrado B, Ciardi G. Rehabilitation management of Pompe disease, from childhood through adulthood: A systematic review of the literature. Neurol Internat 2019; 11:7983.
6. Davison JE. Advances in diagnosis and management of Pompe disease. Jour of Moth and Child. 2020;24(2): 3-8.
7. Dubrovsky A, Fulgenzi E, De Vito E, Barroso F, Berardo A Y Cols. Consenso Argentino sobre Enfermedad de Pompe de inicio tardío. Med (Buenos Aires). 2018; 78 (1): 1-23.
8. Holzwarth J, Minopoli N, Pfrimmer Ch, Smitka M, Borre S et al. Clinical and Genetic Aspects of Juvenile Onset Pompe Disease. Neuroped. 2022; 53 (1): 39-45.
9. Iolascon C, Vitacca M, Carraro E, Chisari C, Fiore P et al. The role of rehabilitation in the management of late-onset Pompe disease: a narrative review of the level of evidence. Acta Myol. 2018; 37: 241-251.
10. Kishnani P, Gibson JB, Gambello MJ, Hillman R, Stockton D et al. Clinical characteristics and genotypes in the ADVANCE baseline data set, a comprehensive cohort of US children and adolescents with Pompe disease. Genetics in Medicine. 2019; 21:2543-2551.
11. Langeveld M and Hollak E. Bone health in patients with inborn errors of metabolism. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2018; 19:81-92.
12. Löscher WN, Huemer M, Stulnig TM, Simschitz P, Iglseider S et al. Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological Aspects. J of Neurol. 2018; 265:159-164.
13. McCall A, Salemi J, Bhanap P, Strickland L and Elmallah MK. The impact of Pompe disease on smooth muscle: a review. J. Smooth Muscle Res. 2018; 54: 100-118.
14. Meena N and Nina Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder. Biomol. 2020; 10-19.
15. Musumeci O, la Marca G, Spada M, Mondello S, Danesino C et al. LOPED study: looking for an early diagnosis in a late-onset Pompe disease high-risk population. J Neurol Neurosurg Psych. 2016; 87(1):5-11.

16. Musumeci O, Marino C, Granata F, Morabito R, L. Bonanno L et al. Central nervous system involvement in late-onset Pompe disease: clues from neuroimaging and neuropsychological analysis. *Eur J Neurol.* 2019; 26: 442–451.
17. Niño M, Wijgerde M, Oliveira D, Hoogeveen-Westerveld M, Bergsma AJ et al. Enzymatic diagnosis of Pompe disease: lessons from 28 years of experience. *Eur Jour of Hum Genet.* 2021; 29:434–446.
18. Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, Burlina A, Cassio A et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orph J of Rare Dis.* 2018; 13:32.
19. Pichiecchio A, Sacco S, Filippi P, Caverzasi E, Ravaglia S, Bastianello S et al. Late-onset Pompe disease: a genetic-radiological correlation on cerebral vascular anomalies. *J Neurol Act.* 2017;264(10):2110-2118.
20. Reuser A, van der Ploeg A, Chien YH, J Llerena J, Abbott MA et al. GAA variants and phenotypes among 1,079 patients with Pompe disease: Data from the Pompe Registry. *Human Mutation.* 2019;40:2146–2164.
21. Shah N, Sharma L, Ganeshamoorthy S and 1,4, Kaltsakas G. Respiratory failure and sleep-disordered breathing in late-onset Pompe disease: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2020;12(Suppl 2):S235-S247.
22. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264(4):621–30.
23. Schneider J, Burmeister L, Rudser K, Whitley Ch, Utz J et al.. Hypothyroidism in late-onset Pompe disease. *Mol Gen and Metab Rep.* 2016; 8: 24–27.
24. Tarnopolsky M, , Katzberg H, , Petrof B, Sirrs S, HB et al.. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *Can J Neurol Sci.* 2016; 43: 472-485.
25. van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforet P, Angelini C et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J of Neurol.* 2017;27:768-783.
26. Vanherpe P, Fieuws S, D’Hondt A, Bleyenheuft C, P. Demaerel p et al. Late-onset Pompe disease (LOPD) in Belgium: clinical characteristics and outcome measures. *Orph J of Rare Dis.* 2020; 15:83-93.
27. van Kooten HA, Roelen CH. Brusse E., van der Beek NA, Michels M, et al. Cardiovascular disease in non-classic Pompe disease: A systematic review. *Neur Disord.* 2021;31: 79–90.
28. Zhao Y, Wang Z, Lu J, Gu X, Huang Y et al.. Characteristics of Pompe disease in China: a report from the Pompe registry. *Orph J of Rare Dis.* 2019; 14:78-85.

Artículos de revistas en Internet:

1. Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones HN, Mellies U et al. Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease. *Int J Mol Sci.* 2016; 17:17. <https://www.mdpi.com/journal/ijms>.
2. Claeys, K, D’Hondt A, Fache L, Peers K, Depuydt C. Six-Minute Walk Distance Is a Useful Outcome Measure to Detect Motor Decline in Treated Late-Onset Pompe Disease Patients. *Cells.* 2022; 11:14. <https://www.mdpi.com/journal/cells>.

3. Chen M, Zhang L and Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 11: 24. <https://www.cochranelibrary.com>.
4. Dorneles A, Pedroso J, Pereira T, Krug B, Treter CB et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease. *Clin Med*. 2021; 10:19. <https://www.mdpi.com/journal/jcm>.
5. Fatehi F, Ashrafi MR, Babae M, Behnaz Ansari B and Beiraghi MT. Recommendations for Infantile-Onset and Late-Onset Pompe Disease: An Iranian Consensus. *Front Neurol*. 2021; 12:16. <https://www.frontiersin.org>.
6. Iolascon G, Paoletta M, Liguori S, Curci C and Moretti A. Neuromuscular Diseases and Bone. *Neuromuscular Diseases and Bone*. *Front Endocrinol*. 2019;10:12. <https://www.frontiersin.org>.
7. Korlimarla A, Lim JA, McIntosh P, Zimmerman K, Sun BD and Kishnani P. New Insights into Gastrointestinal Involvement in Late-Onset Pompe Disease: Lessons Learned from Bench and Bedside. *Clin Med*. 2021; 10:16. <https://www.mdpi.com/journal/jcm>.
8. Musumeci O, Toscano A. Diagnostic tools in late onset Pompe disease (LOPD). *Ann Transl Med*. 2019;7(13):8. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.06.60>.
9. Ngiwsara L, Wattanasirichaigoon D, Tim-Aroon T, Rojnueangnit K, Noojaroen S et al. Clinical course, mutations and its functional characteristics of infantile-onset Pompe disease in Thailand. *BMC Med Gen*. 2019; 20(156):11. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0878-8>.
10. Ricci F, Brusa Ch, Rossi F, Rolle E, Placentino V et al. Functional assessment tools in children with Pompe disease: A pilot comparative study to identify suitable outcome measures for the standard of care. *Eur J Paed Neurol*. 2018; 7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.08.001>.
11. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, Sciarrino S, Zizzo C, Francofonte D et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *AGING*. 2020; 12 (15):19. www.aging-us.com.
12. Toscano A, Rodolico C, Musumeci O. Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects. *Ann Transl Med*. 2019; 7(13):11. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.07.24>.

Sitios Web:

1. Australian Government. Guidelines for the treatment of infantile onset, juvenile late-onset or adult late-onset Pompe disease through the Life Saving Drugs Program [The Life Saving Drugs Program]. Australia: Department of Health; March 2018 [November 2020; may 2022]. <https://www.health.gov.au/resources/publications/lscp-pompe-guidelines>.
2. Leslie N and Laurie BL. Pompe Disease [GeneReviews]. Seattle: University of Washington; Jan 2007 [May 2017; may 2022]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>.
3. Orphanet. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno por deficiencia de maltasa ácida de inicio en la lactancia [Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos]. INSERM (Instituto Nacional Francés de la Salud y de la

Investigación Médica). May 2022.
bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=308552

[https://www.orpha.net/consor/cgi-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=308552)

6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades de la **Instituto Mexicano del Seguro Social** que participó en los procesos de **validación** en esta guía.

7.COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez	Titular de la Coordinación de Innovación en Salud
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Jefe de la División de Excelencia Clínica
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dra. Sandra Carlota Treviño Pérez	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dra. Adriana Abigaíl Valenzuela Flores	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dr. Edgar Vinicio Mondragón Armijo	Jefe de Área División de Excelencia Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Ramírez	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dr. Alfonso Vega Yáñez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Brendha Ríos Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Jonathan Isaí Colín Luna	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Alejandro Herrera Landero	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Christian Iván Martínez Abarca	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Marco Antonio Robles Rangel	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Guadalupe Estrada Zarazúa	Líder de Proyecto
Mtro. Luis Alberto Pérez Camargo	Coordinador de Programas de Enfermería
Lic. Pedro Miguel Pineda Madariaga	Coordinador de Programas
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista coordinador
Lic. Oscar Percástegui Cerna	Analista coordinador

8. DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud

Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Lic. Zoé Robledo Aburto
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Mtra. Bertha Alcalde Zenteno Luján
Directora General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Lic. Nuria María Fernández Espresate
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos

Ing. Octavio Romero Oropeza
Director General

Secretaría de Marina Armada de México

Almte. José Rafael Ojeda Durán *Secretario
de Marina*

Secretaría de la Defensa Nacional

Gral. Luis Cresencio Sandoval González
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Marcos Cantero Cortés
*Secretario del Consejo de Salubridad
General*

9.COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Mtro. Juan Antonio Ferrer Aguilar Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidente
Dr. Ruy López Ridaura Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Gustavo Reyes Terán Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Alejandro Calderón Alipi Director del IMSS Bienestar	Titular
Dra. María Eugenia Lozano Torres Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Marcos Cantero Cortés Secretario del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. de Bgda. M.C. Gabriel Hernández García Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Capitán de Navío de Sanidad Naval, Dr. Roberto Mar Aldana Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México	Titular
Dr. Hermilo Domínguez Zárate Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Ramiro López Elizalde Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Rodolfo Lehmann Mendoza Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Nuria Fernández Espresate Titular del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Mtro. Miguel Manuel Ramírez Mandujano Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. José Luis García Ceja Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dra. Jazmy Jyhan Laborie Nassar Directora General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dr. Christian Arturo Zaragoza Jiménez Director General de Información en Salud	Titular
Dr. Jaime Rendón Gómez Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente del CNGPC
Dra. Macarena Olvera Montoya Secretaria de Salud del Estado de México	Titular 2024-2025
Dra. Alma Lilia Velasco Hernández Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios de Salud del Estado de Oaxaca	Titular 2024-2025
Dr. Cuitláhuac González Galindo Secretario de Salud y Director de los Servicios de Salud del Estado de Sinaloa	Titular 2024-2025
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México	Titular
Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dr. Héctor José Villanueva Clift Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría	Titular
Lic. Héctor Valle Mesto Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor M. Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Heberto Arbolea Casanova Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.	Asesor Permanente
Lic. Álvaro López Aldana Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dra. Odet Sarabia González Presidenta de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente
Dra. Pamela Stephany Guiovanna del Moral Villavicencio Directora de Integración de Guías de Práctica Clínica	Secretaria Técnica