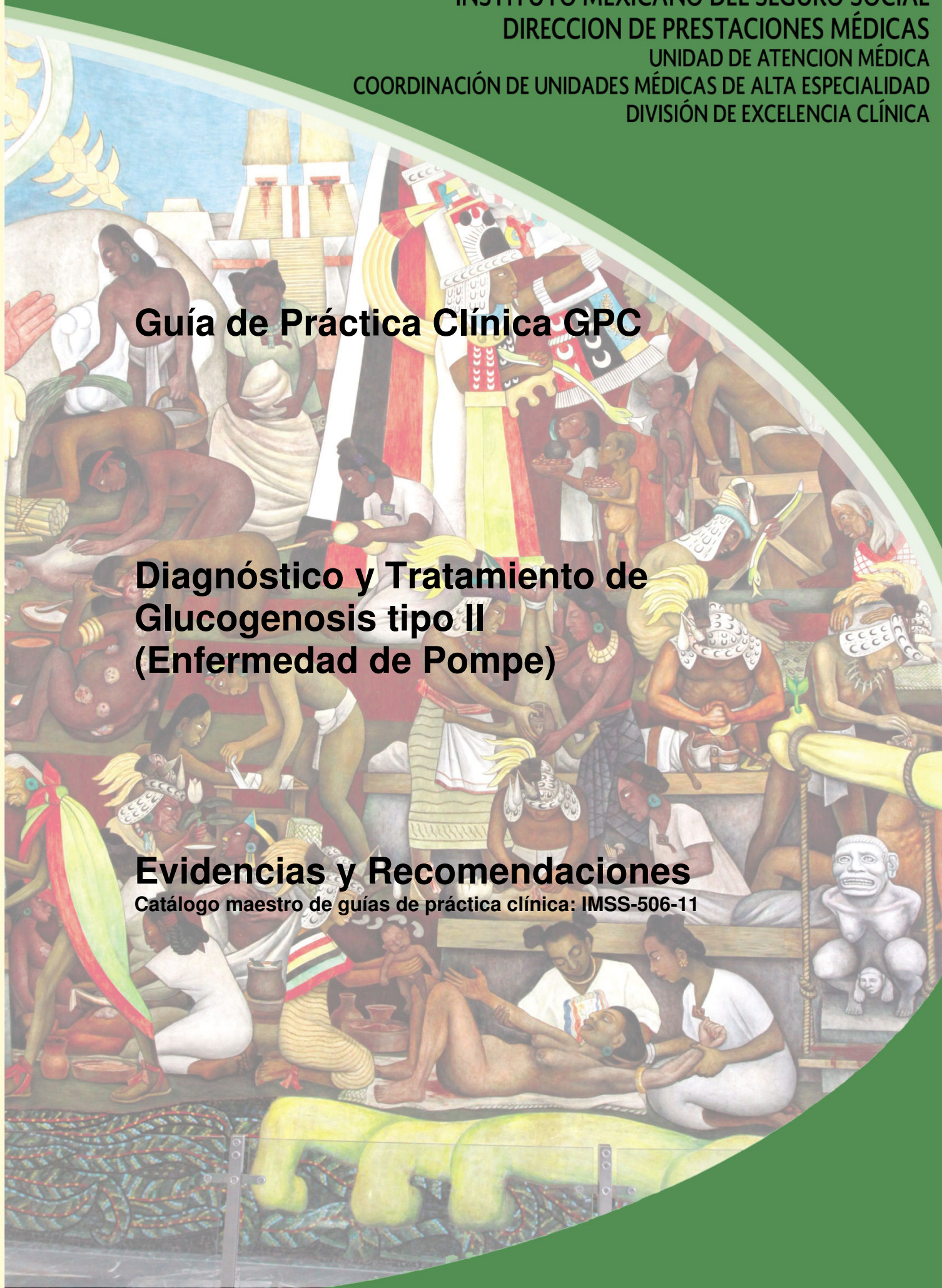


Guía de Práctica Clínica GPC

Diagnóstico y Tratamiento de Glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe)

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-506-11





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. JAVIER DAVILA TORRES

COORDINADOR DE EDUCACIÓN

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y 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 sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. 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 formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de la Glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe)**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

CIE-10: E74 Otros Trastornos del Metabolismo de los Carbohidratos
 E74.0 Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno
 GPC: Diagnóstico y Tratamiento de Glucogenosis Tipo II (Enfermedad de Pompe)

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área Innovación de procesos Clínicos/ CUMAE División de Excelencia Clínica, México D.F.
---------------------------------------	-----------------	--------------------------------------	---

Autores :

Dra. María Castro Tarín	Neuróloga Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza	Sociedad mexicana de Neurología Pediátrica/Consejo Mexicano de Neurología
Dr. José Elías García Ortiz	Genetista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Investigador titular A del Centro de Investigación Biomédica de Occidente	Asociación Mexicana de genética Humana/Consejo Mexicano de Genética
Dra. Martha Ortiz Aranda	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Departamento Clínico de la UMAE HP CMN Occidente	Colegio de Pediatría de Jalisco

Validación interna:

Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Pediatra Reumatóloga	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna Pediátrica/ UMAE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco	
Dr. Lamberto Moreno Gómez	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Servicio de Pediatría/HGR 1 Culiacán Sinaloa	Presidente del Colegio de Pediatras de Sinaloa
Dr. Dr. Gerardo Francisco Sánchez Vaca	Neurólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe del Servicio de Neurología Pediátrica/UMAE HP CMN SXXI	

Validación externa:

Dr. <Nombre>	<Especialidad>	<Institución>	<Cargo/Unidad>	<Academia>
--------------	----------------	---------------	----------------	------------

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	4
1. CLASIFICACIÓN.	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	7
3. ASPECTOS GENERALES.....	8
3.1 ANTECEDENTES	8
3.2 JUSTIFICACIÓN	8
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	9
3.4 DEFINICIÓN.....	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	11
4.1.1 DIAGNÓSTICO.....	11
4.1.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	11
4.1.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA.....	14
4.1.2 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO	17
4.1.3 TRATAMIENTO	25
4.1.3.1 INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO Y DOSIS.....	25
4.1.3.2 INDICACIONES PARA LA SUSPENSIÓN DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.....	29
4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	31
4.2.1 CRITERIOS DE REFERENCIA.....	31
4.2.1.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS	31
4.2.1.1.1 CRITERIOS DE REFERENCIA DE SEGUNDO A TERCER NIVEL	31
4.2.1.1.2 CRITERIOS DE CONTRARREFERENCIA DE TERCER A SEGUNDO NIVEL	32
5. ANEXOS.....	33
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	33
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	36
5.3 MEDICAMENTOS	38
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	39
6. BIBLIOGRAFÍA.	40
7. AGRADECIMIENTOS.....	42
8. COMITÉ ACADÉMICO.	43

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: IMSS-506-11	
Profesionales de la salud.	Neurólogo Pediatra, Médico Pediatra, Genetista
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.	Pediatra, Genetista, Cardiólogo Pediatra, Neurólogo Pediatra, Neumólogo Pediatra, Gastroenterólogo Pediatra, Médico Internista, Neurólogo, Cardiólogo, Neumólogo, Medicina Física y Rehabilitación, Anestesiólogo
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, División de Excelencia Clínica, México D.F. UMAE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco/ Centro de Investigación Biomédica de Occidente/UMAE HG CMN La Raza
Población blanco.	Niños y adultos
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, División de Excelencia Clínica, México D.F. UMAE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco/ Centro de Investigación Biomédica de Occidente/UMAE HG CMN La Raza
Intervenciones y actividades consideradas.	Evaluación clínica multidisciplinario: pediatría, genética, neurología pediátrica, ortopedia pediátrica, cardiología pediátrica, gastroenterología pediátrica, oftalmología pediátrica, otorrinolaringología pediátrica, neumología pediátrica Estudios de laboratorio: determinación enzimática de alfa-glucosidasa ácida en sangre seca en papel filtro y en leucocitos, análisis de mutaciones de alfa glucosidasa en ADN. Terapia de reemplazo enzimático: alglucosidasa alfa
Impacto esperado en salud.	Mejora de la calidad de la atención médica Diagnóstico oportuno y referencia para tratamiento especializado Disminución de las complicaciones Optimización de recursos en el tratamiento
Metodología^a.	Elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, evaluación de la calidad y utilidad de las fuentes, selección de las evidencias con nivel mayor de acuerdo con la escala utilizada, elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: <enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación> Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Número de fuentes documentales revisadas: 27 Guías seleccionadas: 0 Revisiones sistemáticas: 1 Ensayos controlados aleatorizados: 2 Ensayos controlados no aleatorizados: 3 Estudios descriptivos: 6 Revisiones clínicas: 9 Consensos: 4 Reporte de casos: 2
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: UMAE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco/ HGR 1 Culiacán Sinaloa/UMAE HP CMN SXXI Revisión institucional: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-506-11
Actualización	Fecha de publicación: 29/03/2012. 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.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1^a, Col. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los datos clínicos de la Enfermedad de Pompe?
2. ¿Qué exámenes de laboratorio se requieren para establecer el diagnóstico de certeza de la Enfermedad de Pompe?
3. ¿En qué consiste la evaluación clínica inicial del paciente con Enfermedad de Pompe?
4. ¿Cuáles son las indicaciones para iniciar terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con Enfermedad de Pompe?
5. ¿Cuál es la dosis adecuada de la terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con Enfermedad de Pompe?
6. ¿Cómo se debe realizar el seguimiento clínico del paciente con Enfermedad de Pompe?
7. ¿En qué casos se debe suspender la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con Enfermedad de Pompe?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La glucogenosis tipo II, deficiencia de maltasa ácida o enfermedad de Pompe (OMIM 232300), es un error innato del metabolismo del glucógeno, raro, progresivo y muchas veces fatal, que resulta de alteraciones en la actividad de la enzima hidrolasa lisosomal alfa-glucosidasa ácida (GAA, EC 3.2.1.3) en todos los tejidos de los individuos afectados (OMIM 2011, OMMBID 2011). La enfermedad tiene un modo de herencia autosómico recesivo y sus manifestaciones clínicas comprenden un espectro de fenotipos, con grados variables de miopatía, edad de inicio, afectación de órganos y sistemas, así como la progresión hacia la muerte. Existen dos variantes clínicas, una de inicio temprano o infantil y otra de inicio tardío o del adulto. En la variante infantil las manifestaciones se presentan en el primer mes de vida con hipotonía, debilidad muscular, cardiomegalia, dificultad para la alimentación, fallo en el crecimiento, dificultad respiratoria y sordera. Sin terapia de reemplazo enzimático, la enfermedad es fatal en el primer año de vida. La variante tardía (juvenil o del adulto) se caracteriza por debilidad muscular proximal e insuficiencia respiratoria, generalmente sin afectación cardíaca (Kishnani, 2007).

La frecuencia de la enfermedad de Pompe no se conoce con precisión, pero los datos varían de 1:14,000 a 1:300,000, dependiendo del grupo étnico y geográfico. La incidencia se estima cercana a 1:40,000 (Ridaura-Sanz, 2009). Es una enfermedad con heterogeneidad genética y muy pocas mutaciones han sido descritas como comunes en grupos étnicos particulares. En la actualidad, el manejo de la enfermedad de Pompe es complejo y requiere de un abordaje multidisciplinario que comprenda además de las medidas de apoyo, la terapia de reemplazo enzimático con alglucosidasa alfa (Kishnani, 2007).

3.2 JUSTIFICACIÓN

La glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe) es una enfermedad de baja prevalencia, discapacitante, progresiva y generalmente fatal que si se detecta en forma temprana y se aborda multidisciplinariamente, se mejora la calidad de vida de los individuos afectados y sus familias. En la actualidad además del manejo multidisciplinario, existe terapia de reemplazo enzimático la cual ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los casos; sin embargo, es necesario tener en cuenta sus alcances y limitaciones para identificar el momento propicio para indicarla o suspenderla.

Con base en lo anterior, la Dirección de Prestaciones Médicas a través de la División de Excelencia Clínica, en conjunto con un grupo de expertos clínicos, se propuso elaborar esta Guía con la intención de ayudar a los profesionales de salud para la toma de decisiones con base en la mejor evidencia científica disponible.

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico y Tratamiento de Glucogenosis tipo II (Enfermedad de Pompe)**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

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 sobre:

1. Señalar los datos clínicos de la glucogenosis tipo II.
2. Especificar los exámenes de laboratorio para el diagnóstico de certeza de la glucogenosis tipo II.
3. Establecer los elementos que constituyen la evaluación inicial multidisciplinaria y el seguimiento de los pacientes con glucogenosis tipo II.
4. Identificar las indicaciones para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con glucogenosis tipo II.
5. Reconocer la dosis de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con glucogenosis tipo II.
6. Sustentar los criterios para la suspensión de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con glucogenosis tipo II.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 DEFINICIÓN

La glucogenosis tipo II o Enfermedad de Pompe, es un padecimiento autosómico recesivo causado por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida, dicha deficiencia ocasiona acumulación lisosomal del glucógeno lo que resulta en diferentes fenotipos clínicos (Angellini 2010).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida a través del análisis de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y otros estudios. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Las evidencias y recomendaciones fueron gradadas por el grupo elaborador. Se colocó en corchetes la escala utilizada, después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

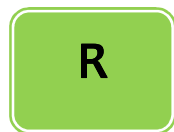
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

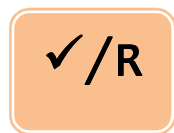
Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.1.1 DIAGNÓSTICO

4.1.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La Enfermedad de Pompe es una patología autosómica recesiva ocasionada por mutaciones en el gen que codifica la enzima alfa glucosidasa, lo cual genera acúmulo de glucógeno en los lisosomas de diferentes tejidos. La distensión de los lisosomas tiene un efecto compresivo en el resto de las estructuras celulares, produce dispersión del glucógeno dentro del citoplasma y finalmente necrosis celular. Este proceso ocurre en todas las células corporales aunque predomina en el tejido músculo esquelético y cardíaco.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Cilliers, 2008</i></p>
<p>E</p> <p>La variabilidad que existe en el defecto enzimático, explica que el paciente pueda presentar las manifestaciones clínicas de la enfermedad en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta la edad adulta.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Cilliers, 2008</i></p>
<p>E</p> <p>En general, la presentación clínica se relaciona con la cantidad de enzima funcional presente, la variante de inicio temprano (infantil) habitualmente se encuentra asociada con actividad enzimática residual menor del 1% y la mayoría de los pacientes no tratados mueren antes del primer año de vida. Por otra parte, en la variante tardía (adulto), la actividad residual usualmente es detectable (2-40%) y la enfermedad se presenta con debilidad muscular discapacitante y problemas respiratorios.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Hirschhorn, 2001</i> III [E: Shekelle] <i>Katzin, 2008</i></p>
<p>E</p> <p>Aunque la enfermedad de Pompe ha sido clasificada en una variante de inicio temprano o infantil y otra de inicio tardío o del adulto, no existe un punto de corte claro entre ambas.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Katzin, 2008</i></p>

E

En un estudio de seguimiento durante los primeros 12 meses de vida de 168 pacientes con la variante infantil, se evidenció que la edad promedio de inicio de los síntomas fue de 2 meses y la del diagnóstico de 4.7 meses. Los hallazgos presentes a una edad aproximada de 4 meses incluyeron: cardiomegalia (92%), dificultad respiratoria (78%), debilidad muscular (63%), dificultad para la deglución (57%) y retraso en el desarrollo (53%). La edad promedio en que requirieron apoyo ventilatorio fue de 5.9 meses, la frecuencia de sobrevivencia sin apoyo ventilatorio fue 17% a los 12 meses y 6.7% a los 18 meses. La edad promedio de fallecimiento fue de 8.7 meses (0.3 a 73 meses).

III
[E: Shekelle]
Darras, 2009

E

Un estudio que describió la historia natural de la variante tardía, señaló que la edad promedio en que los pacientes presentan sus primeros síntomas fue de 28.1 ± 14.3 años. Los primeros síntomas consistieron en debilidad escápulo-humeral, dificultad para correr y realizar deportes en 67%, subir escaleras 28%, levantarse de una silla 20%, caminar 17% y levantarse a partir de una posición de decúbito en 11%. Otras manifestaciones frecuentes fueron fatiga (24%) y calambres (17%). La dificultad respiratoria se encontró como síntoma inicial solamente en uno de los casos.

III
[E: Shekelle]
Hagemans, 2005

E

La dificultad respiratoria es una característica frecuente en la variante tardía. Aproximadamente la mitad de los pacientes adultos reportan disnea de esfuerzo al inicio del padecimiento, así mismo se detecta debilidad diafragmática evidenciada por disminución drástica de la capacidad inspiratoria vital al cambiar de la posición ortostática al decúbito.

III
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

E

En la variante tardía se ha reportado que a una edad promedio de 48 años, el 48% de los pacientes empleaban silla de ruedas y el 37% requiere apoyo ventilatorio.

III
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

E

Las arritmias se consideran secundarias a la afección del anillo fibroso, que normalmente separa eléctricamente a las aurículas y ventrículos de las vías de conducción a través del nodo auriculoventricular, y como consecuencia del depósito de glucógeno en los miocitos que predispone a la pre excitación ventricular y alteración de la vía de conducción normal, a través del nodo auriculoventricular.

Ib
[E: Shekelle]
Forsha, 2011

Se recomienda considerar el diagnóstico de glucogenosis tipo II variante temprana, ante las siguientes manifestaciones :

1. Cardiacas:
 - Soplo
 - Ritmo de galope
 - Diaforesis
 - Hepatomegalia
 - Cardiomegalia
2. Neuromusculares:
 - Síndrome de niño hipotónico
 - Hiporreflexia o arreflexia
 - Postura en batracio
 - Cabeza con caída en gota
 - Retraso en el neurodesarrollo
 - Signo de U invertida (decúbito ventral)
 - Dificultad para la deglución y succión
 - Macroglosia
 - Insuficiencia respiratoria
 - Uso de músculos respiratorios accesorios



D
[E: Shekelle]

Cilliers, 2008

C
[E: Shekelle]

Katzin, 2008

C
[E: Shekelle]

Darras, 2009

C
[E: Shekelle]

Hagemans, 2005

A
[E: Shekelle]

Forsha, 2011

Se recomienda sospechar el diagnóstico de glucogenosis tipo II variante infantil en el lactante menor hipotónico con cardiomegalia.



D
[E: Shekelle]

Cilliers, 2008

C
[E: Shekelle]

Katzin, 2008

C
[E: Shekelle]

Darras, 2009

C
[E: Shekelle]

Hagemans, 2005

A
[E: Shekelle]

Forsha, 2011

Se recomienda considerar el diagnóstico de glucogenosis tipo II variante tardía ante las siguientes manifestaciones:

R

1. Neuromusculares:
 - Síndrome de neurona motora inferior
 - Debilidad muscular troncal y proximal de predominio pélvico
 - Intolerancia al ejercicio
 - Calambres
 - Disnea de esfuerzo
 - Ortopnea
 - Síndrome de apnea obstructiva del sueño
 - Dificultad para masticar o deglutir
 - Macroglosia
2. Cardiacas:
 - Arritmias: taquicardia supraventricular, síndrome de Wolff-Parkinson-White, etc.

D
[E: Shekelle]
Cilliers, 2008
C
[E: Shekelle]
Katzin, 2008
C
[E: Shekelle]
Darras, 2009
C
[E: Shekelle]
Hagemans, 2005
A
[E: Shekelle]
Forsha, 2011

4.1.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>El estándar de oro para el diagnóstico de Enfermedad de Pompe es la medición de la actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida (GAA, EC 3.2.1.3) en fibroblastos de piel o en biopsia de músculo; sin embargo estos estudios son invasivos y requieren tiempo para la obtención del resultado.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Kallwass, 2007</i></p>
	<p>III [E: Shekelle] <i>Katzin, 2008</i></p>
	<p>II a [E: Shekelle] <i>Kishnani, 2007</i></p>
<p>E</p> <p>La cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos totales, linfocitos y sangre seca en papel filtro (utilizando inhibidores de isoenzimas de alfa-glucosidasa ácida como la acarbosa o la maltasa) es una buena alternativa al diagnóstico en fibroblastos de piel o en biopsia de músculo.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Umapathysivam, 2001</i></p>
	<p>III [E: Shekelle] <i>Kallwass, 2007</i></p>
	<p>IV [E: Shekelle] <i>The Pompe Disease Diagnostic Working Group, 2008</i></p>

E

El uso de sangre seca en papel filtro como prueba rápida para el diagnóstico de Enfermedad de Pompe requiere la utilización de inhibidores de isoenzimas como la acarbosa y la confirmación por otro método, ya sea bioquímico o molecular.

III
[E: Shekelle]
Kallwass, 2007

III
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

E

Se ha demostrado que la deficiencia enzimática completa (<1% de la actividad residual) se asocia a la variante temprana de Enfermedad de Pompe y la deficiencia parcial (2-40% de actividad residual) se asocia a las variantes tardías.

III
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

III
[E: Shekelle]
Hirschhorn, 2001

E

El gen alfa-glucosidasa ácida (locus 17q25) es el único asociado a Enfermedad de Pompe. Se ha estimado que en más del 90% de los pacientes con actividad enzimática deficiente, dos mutaciones deben ser detectables por secuenciación de ADN genómico.

III
[E: Shekelle]
Hermans, 2004

III
[E: Shekelle]
Montalvo, 2006

E

La determinación de mutaciones en el gen alfa-glucosidasa ácida, además de confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Pompe, es importante para el diagnóstico sistemático de portadores y para el asesoramiento genético.

III
[E: Shekelle]
The Pompe Disease Diagnostic Working Group, 2008

Ia
[E: Shekelle]
Kemper, 2007

Ila
[E: Shekelle]
Kishnani, 2007

E

Se conocen más de 200 mutaciones asociadas a Enfermedad de Pompe y dependiendo del origen étnico de los pacientes, se debe considerar el estudio de tres mutaciones frecuentes: p.Asp645Glu, p.Arg854X, y c.336-13T>G, antes de realizar la secuenciación completa. Otro de los alelos patogénicos más comunes en población caucásica es la delección del exón 18 (con una frecuencia entre 5-7%).

III
[E: Shekelle]
Hermans, 2004

III
[E: Shekelle]
Montalvo, 2006

R

Para establecer el diagnóstico de certeza en un individuo con sospecha de Enfermedad de Pompe se recomienda: determinación de la actividad enzimática de alfa-glucosidasa ácida en sangre seca en papel filtro (cuya sensibilidad y especificidad varía según el método utilizado) y confirmación del resultado en leucocitos (con un método que incluya inhibición de otras isoenzimas) o mediante análisis de mutaciones en ADN, preferentemente antes de iniciar la terapia de reemplazo enzimático (TRE).

C
[E: Shekelle]
Kallwass, 2007

C
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

B
[E: Shekelle]
Kishnani, 2007

C
[E: Shekelle]
Umapathysivam

D
[E: Shekelle]
The Pompe Disease Diagnostic Working Group, 2008

C
[E: Shekelle]
Hirschhorn, 2001

C
[E: Shekelle]
Hermans, 2004

C
[E: Shekelle]
Montalvo, 2006

A
[E: Shekelle]
Kemper, 2007

E

Una prueba complementaria para el diagnóstico de enfermedad de Pompe, es la cuantificación de la proteína alfa glucosidasa ácida por anticuerpos, en fibroblastos cultivados. Es importante para determinar la producción de material inmunológico de reacción cruzada (cross-reactive immunological material, CRIM) y con base en ello, determinar la respuesta del paciente a la TRE. Un resultado CRIM negativo se asocia a mal pronóstico en las formas de inicio temprano.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease 2006

III
[E: Shekelle]
Kishnani, 2009

R

En caso de contar con la prueba de CRIM, realizarla en forma basal en los pacientes con variante temprana de la enfermedad de Pompe.

D
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease 2006

C
[E: Shekelle]
Kishnani, 2009

4.1.2 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p>	<p>La Enfermedad de Pompe es un padecimiento multisistémico, por lo que la evaluación inicial y el seguimiento deben ser multidisciplinarios. Los profesionales implicados en la atención de estos pacientes incluyen genetista, cardiólogo, neumólogo, neurólogo, gastroenterólogo, intensivista, ortopedista, audiólogo, nutriólogo, especialistas en terapia del lenguaje, terapia respiratoria, terapia física y terapia ocupacional.</p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Schoser, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>El seguimiento permite evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, posibilita la detección oportuna de las complicaciones propias de la enfermedad, así como de aquellas derivadas de la TRE.</p> <p style="text-align: right;">IV [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>Los pacientes con Enfermedad de Pompe deben ser evaluados en centros de atención hospitalaria que cuenten con equipo médico multidisciplinario. Se requiere de una valoración basal de los órganos blanco, así como seguimiento periódico de acuerdo a la afección de cada uno de ellos.</p> <p style="text-align: right;">C [E: Shekelle] <i>Schoser, 2008</i></p> <p style="text-align: right;">D [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>Además de la evaluación multidisciplinaria, se recomienda que un médico se haga cargo del seguimiento general del paciente de acuerdo a la variante de la enfermedad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Variante temprana: mensualmente los primeros 6 meses después de haber iniciado la terapia de reemplazo enzimático, posteriormente cada 3 meses hasta cumplir dos años de vida y después de esta edad, semestralmente. 2) Variante tardía: evaluación semestral. 3) Si las condiciones del paciente lo requieren, las valoraciones en cualquiera de los casos, podrán realizarse con mayor frecuencia. <p style="text-align: right;">D [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>

E

En la enfermedad de Pompe el tipo de mutación del gen GAA no se ha correlacionado con la forma clínica de la enfermedad (correlación genotipo/fenotipo), así mismo se ha encontrado expresividad variable, lo que significa que en una familia con la misma mutación, se han presentado las dos variantes clínicas de la enfermedad (temprana y tardía). Siendo esta una enfermedad de herencia autosómica recesiva donde los padres son portadores sanos, existe un riesgo de recurrencia para nuevos hijos afectados del 25% en cada embarazo. En la asesoría es preciso realizar el árbol genealógico de por lo menos tres generaciones y el análisis de las mutaciones es necesario para la identificación de los portadores en la familia.

IV
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

R

Se recomienda proporcionar asesoramiento genético en los padres o pacientes con variantes tanto temprana como tardía, de la enfermedad de Pompe.

D
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

E

Desde el punto de vista neurológico es importante tener en cuenta que también se deposita glucógeno en el cerebro, núcleos motores del tallo y células del asta anterior. Antes de la terapia de reemplazo enzimático se pensaba que las funciones cognitivas eran normales, tanto en la forma infantil como en la tardía. No obstante, debido a la mejoría general de la enfermedad obtenida con la TRE, es posible que se detecten cambios sutiles en el desempeño cognitivo y se desarrolle interés en otras áreas inicialmente carentes de significancia clínica, como las funciones mentales superiores.

IV
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

E

En relación con la afección de las astas anteriores, al depurarse el glucógeno y mejorar la función muscular, es factible que posteriormente aparezcan datos clínicos de denervación (similar a la atrofia muscular espinal).

IV
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

R

Realizar evaluación neurológica basal funcional, motora y cognitiva. Repetir cada 3 a 6 meses en los niños menores de 5 años y anualmente en niños mayores y adultos, excepto cuando estén indicadas evaluaciones adicionales, motivadas por cambios funcionales o fallas en los logros esperados.

D
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

E

Los hallazgos característicos de la electromiografía en los pacientes con glucogenosis tipo II son: a) actividad de inserción incrementada, b) Actividad de reposo: ondas positivas, descargas miotónicas, descargas repetitivas complejas y c) actividad muscular voluntaria: potenciales polifásicos cortos. La velocidad de conducción nerviosa es normal. Durante el seguimiento se puede encontrar aparición de patrón neurogénico por afección del asta anterior (potenciales polifásicos largos).

III
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

R

En la evaluación inicial de ambas variantes de la enfermedad se debe realizar electromiografía con velocidad de conducción nerviosa, para determinar la presencia de patrón miopático y representación neurofisiológica de la intolerancia al ejercicio (descargas miotónicas).

D
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

R

En caso de que durante el seguimiento el paciente no presente los logros esperados u ocurra un deterioro funcional, se debe repetir la electromiografía con velocidad de conducción nerviosa, agregando de ser posible, la cuantificación de los potenciales de unidad motora.

D
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

E

Se ha encontrado hipoacusia de conducción en ambas variantes de la enfermedad de Pompe, lo que refleja afección directa del sistema de conducción auditiva. En una serie de 20 pacientes con la variante infantil, el estudio de Emisiones Otoacústicas se encontró dentro de límites normales en el 80% de los casos (función coclear), en tanto que en el 73% de los casos, la timpanometría demostró disfunción del oído medio. Estas alteraciones no se han revertido a pesar del reemplazo enzimático.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

R

En ambas variantes se recomienda evaluación basal otorrinolaringológica, en caso de contar con el recurso realizar también pruebas de audición que incluyan emisiones otoacústicas, timpanometría y potenciales evocados auditivos de tallo con fase auditiva y neurológica. El seguimiento se llevará a cabo de acuerdo a los hallazgos individuales de cada caso, las pruebas de audición se recomienda repetir las anualmente en caso de alteración clínica o para el seguimiento de intervenciones médico-quirúrgicas.

D
[E: Shekelle]
Castellanos, 2008

E

En la variante infantil la acumulación de glucógeno a nivel cardiaco origina cardiomiopatía, la cual puede ser hipertrófica o hipertrofica y dilatada con o sin obstrucción del flujo de salida de ventrículo izquierdo.

En los niños con variante tardía (con actividad enzimática parcial) el involucro cardiaco va desde una afección moderada con hipertrofia miocárdica hasta disfunción cardiaca. Por otra parte, en la variante de inicio tardío, las alteraciones cardiacas generalmente son secundarias a los trastornos de conducción o a los problemas pulmonares.

III
[E: Shekelle]

Angelini, 2010

IV

[E: Shekelle]

Llerena, 2009

III

[E: Shekelle]

Darras, 2009

E

En una serie de 19 pacientes con enfermedad de Pompe variante infantil, se observó intervalo PR corto en el 75% de los casos. La interferencia con los tejidos de conducción también produce complejos QRS muy altos.

IV

[E: Shekelle]

Llerena, 2009

III

[E: Shekelle]

Bembi, 2008

IV

[E: Shekelle]

Katzin, 2008

E

Las alteraciones electrocardiográficas aunadas a la cardiomiopatía hipertrófica, hacen que estos pacientes tengan alto riesgo de taquiarritmia y muerte súbita, especialmente en situaciones de estrés como infección, fiebre, deshidratación y uso de anestesia.

IV

[E: Shekelle]

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

El ecocardiograma es muy útil en la evaluación cardiológica inicial y de seguimiento, se debe medir el tamaño ventricular incluyendo el septum, el volumen diastólico final y la fracción de eyección. El índice de masa ventricular debe ser evaluado tomando en cuenta los valores normales para edad (puntuación Z).

IV

[E: Shekelle]

Llerena, 2009

IV

[E: Shekelle]

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

R

Todos los pacientes deben recibir evaluación cardiológica basal que incluya:

- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma
- Electrocardiograma ambulatorio por 24 horas (Holter)

La periodicidad del seguimiento y los estudios requeridos serán de acuerdo a la evolución de cada caso.

C
[E: Shekelle]
Angelini, 2010

D
[E: Shekelle]
Llerena, 2009

C
[E: Shekelle]
Darras, 2009

C
[E: Shekelle]
Bembi, 2008

D
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

D
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

A nivel pulmonar, aproximadamente el 60% de los pacientes con la variante tardía de la enfermedad, tienen una capacidad vital menor del 80% y el 30% a 40% de los casos presenta una capacidad vital menor de 60%.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

La afección del diafragma puede presentarse en etapas tempranas del padecimiento y constituir un componente importante de la enfermedad, manifestándose con disminución de la capacidad vital cuando el paciente se encuentra en la posición supina en relación con la ortostática.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

En los niños, la espirometría no es una opción para medir la función pulmonar, ya que se requiere sedación lo cual no es recomendable. Medir la capacidad vital durante el llanto, puede reproducir la medición de la capacidad vital en el niño.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

Debido a que la evaluación objetiva de la función pulmonar es técnicamente difícil en los niños, resulta de utilidad investigar el nivel de energía durante el día y el grado de fatigabilidad, por ejemplo, la habilidad de comer sin desarrollar incremento del trabajo respiratorio.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

El compromiso de los músculos abdominales produce disminución de la capacidad para toser lo que ocasiona retención de secreciones y predispone al desarrollo de atelectasia y neumonía. En la variante temprana, la compresión del sistema bronquial izquierdo por la cardiomegalia, aumenta el riesgo de presentar atelectasias del lóbulo inferior izquierdo.

IV

[E: Shekelle]

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

En pacientes con variante tardía, la presión espiratoria máxima, la presión inspiratoria máxima, el volumen de reserva espiratorio y el pico de flujo de la tos, son medidas objetivas de la fuerza muscular; mientras que para aquellos con inicio temprano de la enfermedad, la medición del flujo inspiratorio negativo puede ser útil.

IV

[E: Shekelle]

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

La hipercapnia y la hipoxia crónicas son secundarias a la debilidad muscular progresiva. En los pacientes con variante tardía, la insuficiencia respiratoria puede ser difícil de percibir, especialmente cuando la capacidad de ejercicio está limitada por debilidad muscular

IV

[E: Shekelle]

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

Debido a la debilidad de los músculos respiratorios y a la disminución del tono en las vías respiratorias altas, los trastornos respiratorios durante el sueño son frecuentes, aun cuando pueden pasar desapercibidos. Esto puede originar progresión a cor pulmonale y falla cardiorrespiratoria.

IV

[E: Shekelle]

ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

En todos los pacientes se recomienda evaluación basal por el neumólogo, que debe incluir:

- Interrogatorio sobre dificultad respiratoria, tolerancia al ejercicio, nivel de energía, grado de fatiga, frecuencia de infecciones, síntomas asociados con el sueño y calidad de la tos, presencia de fatiga al alimentarse (en los niños), uso de músculos respiratorios accesorios
- Búsqueda intencionada de problemas infecciosos
- Radiografía de tórax
- Examen de esputo al inicio y repetir si las condiciones clínicas lo indican
- Oximetría de pulso (en caso de salir alterada valorar toma de gasometría)
- De ser posible polisomnografía

R

En las variantes tardías se deben realizar pruebas de funcionamiento pulmonar incluyendo:

- Capacidad vital en supino y en posición ortostática
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
- En los niños capacidad vital durante el llanto y el flujo inspiratorio negativo

La periodicidad y los estudios requeridos durante el seguimiento se determinarán con base a la evolución de cada caso.

D
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on
Management of Pompe
Disease, 2006

D
[E: Shekelle]
Llerena, 2009

Debido a hipotonía facial, macroglosia, debilidad de la lengua y a la fatiga de los músculos de la mandíbula, los pacientes con enfermedad de Pompe tienen dificultad para masticar y deglutir y con frecuencia experimentan diversos grados de desnutrición y tienen riesgo incrementado de broncoaspiración. Los problemas para la deglución pueden evidenciarse con un estudio de mecánica de la deglución por videofluoroscopia.

E

III
[E: Shekelle]
Bembi, 2008

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on
Management of Pompe
Disease, 2006

Como parte de la fisiopatología de esta enfermedad, el catabolismo de las proteínas musculares representa un rol importante en la miopatía. Es por esto, que además de disminuir los depósitos de glucógeno, el manejo nutricional debe estar orientado al aumento de la cantidad de aminoácidos disponibles como fuente de energía para el músculo, lo cual se traduce en disminución del catabolismo muscular.

E

III
[E: Shekelle]
Bembi, 2008

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on
Management of Pompe
Disease, 2006

R

Todos los pacientes requieren evaluación basal gastroenterológica y nutricional que incluya:

- Interrogatorio sobre problemas para la alimentación, específicamente para masticar y deglutir así como tos asociada a la alimentación.
- Evaluación nutricional integral.
- Estudio de mecánica de la deglución (preferentemente por videofluoroscopia).

De acuerdo al estado nutricional inicial, apego al tratamiento y respuesta clínica, se decidirá la periodicidad del seguimiento y los estudios requeridos.

C
[E: Shekelle]
Bembi, 2008

D
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

La afección músculo-esquelética se caracteriza por debilidad progresiva que genera deterioro en la función motora, tendencia a posturas alteradas y adopción de patrones compensatorios de movimiento. Esto puede condicionar contracturas, deformidad y densidad mineral ósea baja. La osteopenia se ha observado en pacientes de hasta 4 meses de edad. A ella puede contribuir la inmovilización crónica y la debilidad. Se ha observado también en pacientes sin afección motora o nutricional severa. Los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

El habla y la interacción social pueden estar comprometidas por la afección motora, que altera la articulación y la fonación del lenguaje.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

E

El manejo de rehabilitación debe ser cuidadoso y de carácter preventivo, basado en la patoquinesiología, la progresión de la enfermedad y el estado individual del paciente. Los objetivos son preservar la función motora, prevenir o minimizar las complicaciones, mantener el máximo nivel funcional. Debe incluir rehabilitación ocupacional, del lenguaje, respiratoria y física

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

En todos los pacientes, realizar evaluación basal integral por un equipo interdisciplinario de ortopedia y rehabilitación, se recomienda:



- De acuerdo a la necesidad de cada caso valorar radiografías de columna y cadera, densitometría ósea o estudios electrofisiológicos.
- Prevenir la aparición de contracturas o deformidades, mediante un manejo ortésico y postural temprano y adecuado.
- Definir y periódicamente ajustar los objetivos a alcanzar por cada una de las diferentes áreas terapéuticas, cuando la clínica lo indique.

D
[E: Shekelle]
Llerena, 2009

D
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

4.1.3 TRATAMIENTO

4.1.3.1 INDICACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO Y DOSIS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>En 2007, se publicó un ensayo clínico con 18 pacientes menores de 6 meses con enfermedad de Pompe y con cardiomiopatía, tratados con una dosis de alglucosidasa alfa de 20 o 40 mg/kg/cada dos semanas por 52 semanas. Al término del estudio se demostró una mayor sobrevida y una menor incidencia del uso de ventilación asistida y de muerte por este procedimiento. Once pacientes mostraron reacciones adversas, pero no ameritaron discontinuar el tratamiento.</p>	<p>Ila [E: Shekelle] <i>Kishnani, 2007</i></p>
<p>Múltiples ensayos clínicos de distintas fases han demostrado que la TRE mejora significativamente la sobrevida del paciente, la función cardíaca y la función del músculo esquelético. En relación a la función cardíaca, ésta mejora independientemente del estadio de la enfermedad al inicio de la terapia. En cambio, el músculo esquelético es más variable en la respuesta, siendo más tórpido entre más tarde se inicie la TRE, debido a que el daño histológico alcanza grados irreversibles.</p>	<p>Ila [E: Shekelle] <i>Nicolino, 2009</i></p> <p>Ila [E: Shekelle] <i>Kishnani, 2009</i></p> <p>III [E: Shekelle] <i>Bembi, 2008</i></p> <p>III [E: Shekelle] <i>Chien, 2007</i></p>

E

Se desconocen todos los factores que afectan la respuesta de un paciente a la TRE, algunos que han sido identificados son: edad y gravedad de la enfermedad al diagnóstico, genotipos, y desarrollo de anticuerpos anti-alfa glucosidasa acida.

III
[E: Shekelle]
Kemper, 2007

E

Los pacientes que no producen alfa glucosidasa ácida endógena activa o inactiva (CRIM negativos), son más propensos a producir mayores niveles de anticuerpos, lo que se considera un factor pronóstico adverso.

III
[E: Shekelle]
Kemper, 2007

E

LA TRE debe iniciarse en un centro especializado y preparado para emergencias en las que puedan atenderse complicaciones en la función respiratoria y cardiaca del paciente.

III
[E: Shekelle]
Angelini, 2010

E

En las variantes tardías de la Enfermedad de Pompe se tiene menos evidencia de la eficacia de la TRE. En 2009, un estudio en 4 pacientes adultos con TRE por 6 meses, demostró mejoría en los niveles de CPK y transaminasas, así como mejoría de las manifestaciones respiratorias en tres de ellos.

III
[E: Shekelle]
Darras, 2009

E

Al margen de consideraciones éticas y financieras, se ha demostrado categóricamente, que los pacientes con variantes tempranas de enfermedad de Pompe, deben iniciar TRE tan pronto como sea posible. En el caso de variantes tardías, aunque la evidencia es menos robusta, se recomienda también iniciar la TRE lo antes posible.

Ila
[E: Shekelle]
Kishnani, 2007
III
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

R

Todo paciente con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe, ya sea variante temprana o tardía, debe ser considerado candidato a TRE. Aunque no existen criterios definidos para iniciar el tratamiento, se asume que entre más rápido se inicie, mejor será el pronóstico. No obstante, se debe tomar en cuenta que existen otros factores que pueden modificar el pronóstico. En las variantes tempranas de la enfermedad, idealmente el inicio de TRE debe hacerse antes de los 6 meses de vida o del inicio de asistencia ventilatoria.

B
[E: Shekelle]
Nicolino, 2009

B
[E: Shekelle]
Kishnani, 2009

C
[E: Shekelle]
Bembi, 2008

C
[E: Shekelle]
Chien, 2007

B
[E: Shekelle]
Kishnani, 2007

C
[E: Shekelle]
Katzin, 2008

C
[E: Shekelle]
Kemper, 2007

E

En 2007, se publicó un ensayo clínico realizado con 18 pacientes menores de 6 meses con enfermedad de Pompe y cardiomiopatía. El estudio examinó la seguridad y eficacia del tratamiento con alglucosidasa alfa a dosis de 20 ó 40 mg/kg/cada dos semanas por 52 semanas y se demostró la misma eficacia con ambas dosis.

Ila
[E: Shekelle]
Kishnani, 2007

E

Dos estudios abiertos, multicéntricos y multinacionales fueron conducidos para evaluar la TRE en pacientes con enfermedad de Pompe variante temprana. En el primero, con pacientes menores de 6 meses se utilizaron dosis de 20 mg/kg y 40 mg/kg cada dos semanas. Se demostró la eficacia de la dosis de 20 mg/kg. El segundo estudio, realizado en niños mayores de 6 meses y menores de 36 meses, demostró también la eficacia de la TRE a dosis de 20 mg/kg.

Ila
[E: Shekelle]
Kishnani, 2007

Ila
[E: Shekelle]
Kishnani, 2009

III
[E: Shekelle]
van der Ploeg, 2008

E

Un ensayo clínico abierto, multicéntrico para evaluar TRE en pacientes con variantes tardías de enfermedad de Pompe, demostró que la dosis de 20 mg/kg de peso en infusión intravenosa cada dos semanas, aumenta la sobrevida y retrasa la intervención con ventilación asistida. También se observó mejoría en los índices de cardiomiopatía, habilidades motoras e independencia funcional de los pacientes. En 8 pacientes se incrementó la dosis a 40 mg/kg de peso después de las primeras 26 semanas de infusión, debido a que mostraron pocos cambios en la respuesta; aunque fueron bien toleradas las dosis altas, no se observó mejoría clínica.

IIa
[E: Shekelle]
Nicolino, 2009

E

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en pacientes con enfermedad de Pompe variante tardía, se demostró que con dosis de 20 mg/kg de peso de alglucosidasa alfa, hubo mejoría en la marcha y estabilización de la función pulmonar.

Ia
[E: Shekelle]
van der Ploeg, 2010

R

Alglucosidasa alfa está indicada para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo, en individuos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe variante temprana o tardía. La dosis recomendada en ambos casos, es de 20 mg/kg de peso corporal en infusión intravenosa, cada dos semanas.

B
[E: Shekelle]
Kishnani, 2007

B
[E: Shekelle]
Kishnani, 2009

C
[E: Shekelle]
van der Ploeg, 2008

B
[E: Shekelle]
Nicolino, 2009

A
[E: Shekelle]
van der Ploeg, 2010

E

En las primeras 12 a 24 semanas de terapia de reemplazo enzimático, se ha observado disminución transitoria en la fracción de eyección así como la presencia de ectopias ventriculares.

IV
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

R

En las primeras semanas de inicio de infusión enzimática debe vigilarse estrechamente la función cardíaca y la presencia de arritmias. La infusión se debe realizar con monitorización cardíaca y de la saturación de oxígeno, al menos en los primeros 6 meses de inicio de tratamiento.

D
[E: Shekelle]
ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, 2006

4.1.3.2 INDICACIONES PARA LA SUSPENSIÓN DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>Los factores que reducen la respuesta de un paciente a la TRE y se consideran de mal pronóstico son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad y gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento. • Genotipos que incluyan mutaciones que se espere introduzcan codones de terminación y/o mutaciones nulas. • Biopsia muscular que evidencie daño grave de la arquitectura muscular con fibras vacuoladas extensas. • Estatus CRIM negativo • Presencia de co-morbilidad asociada. • Desarrollo de anticuerpos anti alglucosidasa alfa. 	<p>Ia [E: Shekelle] <i>Kemper, 2007</i> IV [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>Estudios histopatológicos que demuestren degeneración tisular irreversible y aumento en el depósito de glucógeno, a pesar de la TRE, son elementos importantes para considerar la suspensión de la TRE.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>Si en la evaluación del seguimiento del paciente con TRE, se observa detención o regresión de las variables observadas o se agrega comorbilidad asociada, debe considerarse la suspensión del tratamiento.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>El desarrollo de reacción anafiláctica severa, es un criterio para la suspensión inmediata de la TRE.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>
<p>E</p>	<p>En las variantes tardías también se debe considerar la suspensión de TRE cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurran efectos adversos intolerables o inevitables a la TRE. • El paciente no presente mejoría con la TRE después de un periodo mínimo de seguimiento de 6 meses. • Cuando el paciente así lo solicite. 	<p>IV [E: Shekelle] <i>Llerena, 2009</i></p>



En los pacientes que iniciarán TRE aún en presencia de factores de mal pronóstico, se debe discutir con detalle los alcances de la misma y las condiciones de suspensión, caso por caso, antes de iniciar el tratamiento con la enzima.

A
[E: Shekelle]
Kemper, 2007
D
[E: Shekelle]
Llerena, 2009

Se debe valorar la suspensión temporal o definitiva de TRE en los casos en que:



- Se documente regresión de las metas terapéuticas observadas en ausencia de comorbilidad asociada que lo explique.
- El paciente no presente mejoría con la TRE después de un periodo mínimo de seguimiento de 12 meses.
- Exista comorbilidad grave asociada que comprometa la vida del paciente.
- La biopsia muscular demuestre progresión del daño tisular.
- Se desarrolle choque anafiláctico por la administración de la enzima, sin que responda al manejo profiláctico específico.
- El paciente adulto así lo solicite.

Debe considerarse la opinión de la familia y en forma colegiada establecer la suspensión de la terapia.

A
[E: Shekelle]
Kemper, 2007
D
[E: Shekelle]
Llerena, 2009

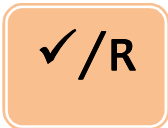
4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 CRITERIOS DE REFERENCIA

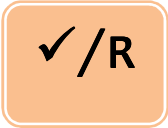
4.2.1.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS

4.2.1.1.1 CRITERIOS DE REFERENCIA DE SEGUNDO A TERCER NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>En los siguientes casos se recomienda referencia de segundo a tercer nivel de atención:</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes con sospecha clínica de glucogenosis tipo II. En tercer nivel se realizarán los estudios para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, se decidirá si requiere o no terapia de reemplazo enzimático y se especificará la dosis de la enzima en caso de que la amerite. 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. Pacientes con diagnóstico de glucogenosis tipo II que se encuentren en vigilancia en el segundo nivel (con o sin terapia de reemplazo enzimático) y que ameriten revaloración de acuerdo a lo que establezca cada sub-especialista involucrado en el seguimiento integral. 	<p>Punto de Buena Práctica</p>
<ol style="list-style-type: none"> 3. Pacientes con diagnóstico de glucogenosis tipo II que se encuentren en vigilancia en el segundo nivel, que en su evaluación inicial no requirieron terapia de reemplazo enzimático, pero que durante la vigilancia presenten criterios para recibirla. En tercer nivel se definirá la necesidad de iniciar o no la terapia de reemplazo enzimático así como la dosis de la enzima. 	
<ol style="list-style-type: none"> 4. Pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático en segundo nivel y que presenten reacciones adversas durante la infusión de la enzima. 	



4.2.1.1.2 CRITERIOS DE CONTRARREFERENCIA DE TERCER A SEGUNDO NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de certeza de glucogenosis tipo II con o sin terapia de reemplazo enzimático, se contrarreferirán al segundo nivel de atención para llevar a cabo la vigilancia. 2. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de certeza de glucogenosis tipo II que ameritaron terapia de reemplazo enzimático, se contrarreferirán al segundo nivel de atención para recibir la infusión de la enzima. <p>Punto de Buena Práctica</p>

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.
Publicados durante los últimos 10 años.
Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico y Tratamiento de la Glucogenosis tipo II

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica, ensayos clínicos y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Glycogen Storage Disease Type II. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): complications, diagnosis, drug therapy, prevention and control and therapy, se incluyó a la población de niños y adultos. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 42 resultados entre los cuales no se encontraron guías.

Resultado Obtenido

Search ("Glycogen Storage Disease Type II/complications"[Mesh] OR "Glycogen Storage Disease Type II/diagnosis"[Mesh] OR "Glycogen Storage Disease Type II/drug therapy"[Mesh] OR "Glycogen Storage Disease Type II/prevention and control"[Mesh] OR "Glycogen Storage Disease Type II/therapy"[Mesh])
Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Spanish, All Child: 0-18 years, All Adult: 19+ years, published in the last 10 years

Algoritmo de búsqueda

1. Glycogen Storage Disease Type II [Mesh]
2. Diagnosis [Subheading]
3. Drug therapy [Subheading]
4. Prevention and control [Subheading]
5. Therapy [Subheading]
6. #2 OR #3 OR #4 OR # 5
7. #1 And #6
8. Published in the last 10 years
9. Humans [MeSH]
10. #8 OR # 9
11. # 7 And 10
12. English
13. Spanish
14. #12 OR # 13
15. #11 AND # 14
16. Clinical trial
17. Meta analysis
18. Practice Guideline
19. Randomized Controlled Trial
20. Review
21. # 16 OR # 17 OR #18 OR #19 OR # 20
22. #15 and # 21
23. All Child: 0-18 years
24. All Adult: 19+ years
25. # 23 OR # 24
26. # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR #5) AND (#8 OR # 9) AND (#12 OR # 13) AND (# 16 OR # 17 OR #18 OR #19 OR # 20) AND (# 23 OR # 24)

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al no haberse encontrado documentos de utilidad se procedió a buscarlas en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 17 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica y en ninguno de ellos se encontraron documentos de éste tipo.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	0	0
2	Trip Database	0	0
3	NICE	0	0
4	Singapore Moh Guidelines	0	0
5	AHQ	0	0
6	SIGN	0	0
7	NZ GG	0	0
8	NHS	0	0
9	Fisterra	0	0
10	Medscape. Primary Care Practice Guidelines	0	0
11	ICSI	0	0
12	Royal College of Physicians	0	0
13	Alberta Medical Association Guidelines	0	0
14	Excelencia clínica	0	0
15	American College of Physicians. ACP. Clinical Practice Guidelines	0	0
16	Gobierno de Chile. Ministerio de Salud	0	0
17	GIN. Guidelines International Network	0	0
Totales		0	0

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de glucogenosis tipo II. No se obtuvieron revisiones sistemáticas en éste sitio.

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

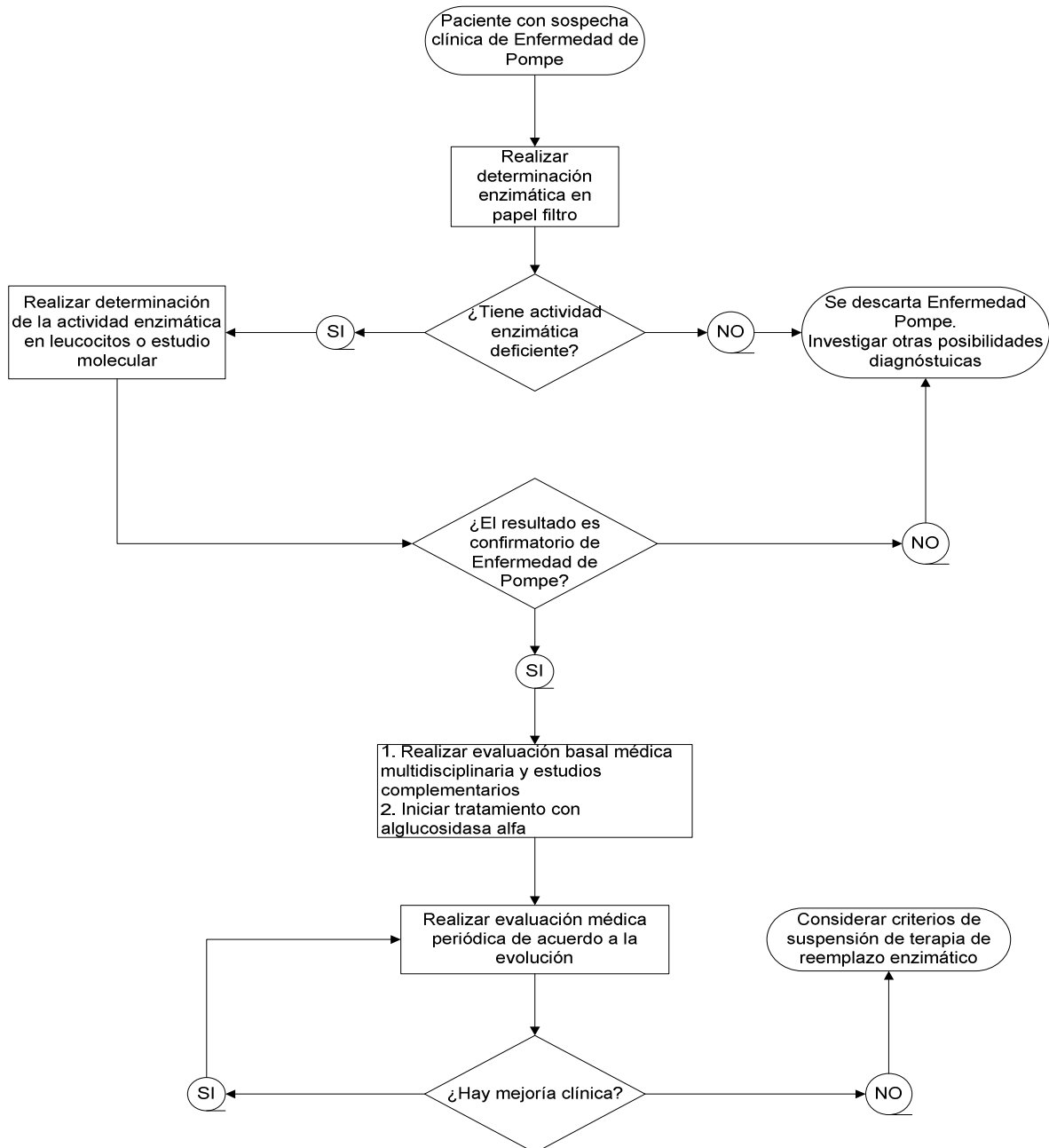
5.3 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE GLUCOGENOSIS TIPO II (ENFERMEDAD DE POMPE)

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5548	Alglucosidasa alfa	20 mg/kg/dosis intravenosa cada 2 semanas	SOLUCION INYECTABLE Cada frasco ampula con polvo contiene: Alglucosidasa alfa 50 mg Envase con frasco ampula y frasco ampula con 10 ml de diluyente.	De acuerdo a criterios internacionales	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.

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

1. ABORDAJE Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE POMPE



6. BIBLIOGRAFÍA.

1. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 2006; 8(5): 267-288.
2. Angelini C. State of the art in muscle glycogenoses. *Acta Myologica* 2010; XXIX: 339-342.
3. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L.. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71(23 Suppl 2):S4-11.
4. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L. Management and treatment of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71(23 Suppl 2):S12-36.
5. Castellanos PJ, Cuellar FY, Izquierdo BA, Gama RM, Madero OD, Mateus AH y colaboradores. Enfermedad de Pompe Guía de Diagnóstico y Manejo. [En línea]. 2008 [citado diciembre 2011]; Disponible en www.acopel.org.co.
6. Cilliers HJ, Salmon NP. Anaesthetic management of an obstetric patient with Pompe disease. *Int Jour of Obst Anesthesia* 2008; 17: 170–173 .
7. Chien YH, Hwu LW. A review of treatment of Pompe disease in infants. *Biologics: Targets & Therapy* 2007;1(3): 195–201.
8. Darras BT, Firth HV, Torchia MM, Craigen W. Lysosomal acid maltase deficiency (glycogen storage disease II, Pompe disease). *UpToDate* 2009. [En línea]. 2009 [citado diciembre 2011]; Disponible en www.uptodate.com
9. Forsha D, Li JS, Smith PB, van der Ploeg AT, Kishnani P, Pasquali SK. Cardiovascular Abnormalities in Late Onset Pompe Disease and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Genet Med* 2011; 13(7): 625–631.
10. Hagemans ML, Winkel LP, Van Doorn PA, Hop WJ, Loonen CB, Reuser AJ, Van der Ploeg AT. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain* 2005; 128: 671–677.
11. Hermans MM, van Leenen D, Kroos MA, Beesley CE, Van Der Ploeg AT, Sakuraba H, et al. Twenty-two novel mutations in the lysosomal alpha-glucosidase gene (GAA) underscore the genotype-phenotype correlation in glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 2004; 23 (1):47-56.
12. Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 2001:3389-420.
13. Kallwass H, Carr C, Gerrein J, Titlow M, Pomponio R, Bali D. Rapid diagnosis of late-onset Pompe disease by Xorometric assay of α glucosidase activities in dried blood spots. *Mol Genet and Metabol* 2007;90: 449–452.
14. Katzin LW, Amato AA. Pompe Disease: A Review of the Current Diagnosis and Treatment Recommendations in the Era of Enzyme Replacement Therapy. *J Clin Neuromusc Dis* 2008;9:421–431.
15. Kemper AR, Wuh-Liang H, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. Newborn Screening for Pompe Disease: Synthesis of the Evidence and Development of Screening Recommendations. *Pediatrics* 2007;120:e1327-e1334

16. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL et al. Recombinant human acid α glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99–109.
17. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, van der Ploeg A, Clancy JP. Early Treatment with Alglucosidase Alfa Prolongs Long Term Survival of Infants with Pompe Disease. *Pediatr Res* 2009; 66(3): 329–335.
18. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J; Benjamin D, Young S. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab* 2009, doi:10.1016/j.ymgme.2009.08.003
19. Llerena JC, Horovitz DM, Nagahashi MS, Porta G, Giugliani R, Muñoz R Rojas. The Brazilian Consensus on the Management of Pompe Disease. *Jour of Ped* 2009; 155(4): 47-56.
20. Montalvo AL, Bembi B, Donnarumma M, Filocamo M, Parenti G, Rossi M. Mutation profile of the GAA gene in 40 Italian patients with late onset glycogen storage disease type II. *Hum Mutat* 2006; 27(10):999-1006.
21. Nicolino M, Byrne B, Wraith EJ, Leslie N, Mande H, David R. Freyer DR. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics IN Medicine* 2009; 11 (3): 210-219.
22. Ridaura-Sanz C, de León-Bojorge B, Belmont-Martínez M, Vela-Amieva M. Enfermedad de Pompe forma infantil (glucogenosis tipo II). Informe de dos casos en niños mexicanos descubiertos por autopsia. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30(3):142-7.
23. Schoser B, Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in Glycogen Storage Disease type II (GSDII)/Pompe disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5(4): 569–578.
24. The Pompe Disease Diagnostic Working Group. Methods for a prompt and reliable laboratory diagnosis of Pompe disease: Report from an international consensus meeting. *Molecular Genetics and Metabolism* 93 (2008) 275–281.
25. Umapathysivam K, Hopwood JJ, Meikle PJ. Determination of Acid α -Glucosidase Activity in Blood Spots as a Diagnostic Test for Pompe Disease. *Clinical Chemistry* 2001; 47(8): 1378–1383.
26. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Lysosomal Storage Disease 2 Pompe's disease. *The lancet* 2008; 372: 1342-1353.
27. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396-406.

7. 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 el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Dr. Jaime Zaldivar Cervera

Director
UMAE HG CMN La Raza

Dr. José de Jesús Arriaga Dávila

Director
Centro de Investigación Biomédica de Occidente

Lic. Benito Gerardo Carranco Ortiz

Delegado
Delegación Jalisco

Dr. Manuel Cervantes Ocampo

Jefe de Prestaciones Médicas
Delegación Jalisco

Sr. Carlos Hernández Bautista

Mensajería
División de Excelencia Clínica. Coordinación de
UMAE

8. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica Clínicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador