



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

VIGILADA MINEDUCCIÓN



Universidad del
Rosario

**EFFECTIVIDAD DE LA GLUCOSA TETRASACARIDO (Glc₄) COMO
BIOMARCADOR DE APOYO DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE
POMPE. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Yenny Roxana Mora Rincón

Wendy Alejandra Rodríguez Lara

Asesor

Carlos Felipe Durán Torres

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, octubre de 2021



UNIVERSIDAD CES

Un compromiso con la excelencia

VIGILADA MINEEDUCACIÓN



Universidad del
Rosario

**EFFECTIVIDAD DE LA GLUCOSA TETRASACARIDO (GIC₄) COMO
BIOMARCADOR DE APOYO DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE
POMPE. REVISIÒN SISTEMATICA DE LA LITERATURA**

Trabajo de grado para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:

Yenny Roxana Mora Rincón

yennyr.mora@urosario.edu.co

Wendy Alejandra Rodríguez Lara

wendya.rodriguez@urosario.edu.co

Asesor

Carlos Felipe Durán Torres

Epidemiólogo, MBA, docente universitario pregrado y posgrado,
Investigador médico, mentor, clinical research, project management

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, octubre de 2021

“la universidad del Rosario, no se hace responsable por los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velara por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Miembros

CARLOS ENRIQUE TRUJILLO, PRESIDENTE
MÉDICO ORLINOLOGO, MSc. EPIDEMIOLOGÍA

JUAN GUILLERMO PÉREZ CARRERO
MÉDICO BIOTECNOLÓGICO
SECRETARIO TÉCNICO

RAMÓN FERRAZ MARRÍN
LICENCIADO EN EDUCACIÓN, PhD MATEMÁTICAS

CARLOS ALBERTO CALDERÓN
MÉDICO JMSc. FARMACOLOGÍA

QUEEN VANESSA ESPINA
FARMACÉUTICA, MScy PhD EN QUÍMICA

JAO CONTRERAS ROJAS
BACTERIOLOGA, MSc. SALUD PÚBLICA,
MSc. BIOTECNOLÓGICA

KATHERIN QUINERO PARRA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

LISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA- PhD PSICOLÓGIA SOCIAL Y DE LAS ALMAS

MAGDA MELBA GAVRILA
BIÓLOGA, MSc EN BIOTECNOLÓGICA

MARITZA RODRÍGUEZ TORRES MARIÁZ
FISIÓLOGA, MSc BIOTECNOLÓGICA

ANDRÉS TORRES RUIZ
INGENIERO BIOTECNOLÓGICO, MSc EN INGENIERÍA EN SISTEMAS DE COMPUTADORES

OSWALDO PARRA GÓMEZ
MÉDICO, MSc. GENÉTICA HUMANA, PhD QUÍMICA BÁSICA

JOSÉ ORLANDO CHACÓ
ANÓLOGO

KAREN JUANETH MORAÑO
FISIÓLOGA, Esp. ENDOCRINOLOGÍA

MARITZA ISABEL BAUTISTA DUEÑAS
ALDEANUEVA INDEPENDIENTE



DVO005 1634-CV1447

Bogotá D. C., 26 de julio de 2021

Doctoras

YENNY ROXANA MORA RINCÓN

WENDY ALEJANDRA RODRÍGUEZ LARA

Investigadoras Principales

Estudio: "Efectividad De La Glucosa Tetrasacarido (Glc4) Como Biomarcador De Apoyo Diagnóstico De La Enfermedad De Pompe. Revisión Sistemática De La Literatura".
Bogotá, D. C.

Respetada Investigadora:

El Comité de Ética en investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR), evaluó de forma expedita su proyecto de investigación "Efectividad De La Glucosa Tetrasacarido (Glc4) Como Biomarcador De Apoyo Diagnóstico De La Enfermedad De Pompe. Revisión Sistemática De La Literatura". Fecha de recepción: 28 de junio de 2021.

Luego de su revisión, el CEI-UR APRUEBA el protocolo en referencia junto con la información anexa.

Para el Comité de Ética es importante acompañarlas durante la ejecución del estudio. Por favor no duden en contactarnos en caso de tener alguna inquietud o de necesitar apoyo para el análisis de alguna situación específica. De igual forma les recomendamos notificar cualquier modificación en la ejecución del estudio no expuesta en la aprobación inicial del proyecto.

Cardialmente,

JUAN GUILLERMO PÉREZ MD, MSc

Secretaría Técnica
(CEI-UR)

c.c. Archivo

Proyecto: Martha Isabel Bautista

Este comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social, igualmente, se siguen los acuerdos contemplados en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y de la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas. Recuerde visitar nuestra página web, en donde encontrará información actualizada de los procedimientos del Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario, así como cursos en ética de la investigación de acceso libre. <https://www.urosario.edu.co/investigacion/Secretaria-a-la-investigacion/Comite-de-etica-en-investigacion/inf-talr>

DVO005 1634-CV1447

Página 1 de 1

LISTA DE SIGLAS

EP Enfermedad de Pompe

Glc₄ Glucosa Tetrasacárido

GAA Alfa Galactosidasa Ácida

PIO Forma infantil de la enfermedad de Pompe

LOPD Forma adulta tardía, juvenil o adulta de la enfermedad de pompe

DBS Dried Blood Sport

rhGAA Enzima recombinante humana α -glucosidasa

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	9
INTRODUCCION	1
FORMULACION DEL PROBLEMA	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	5
ANTECEDENTES	6
POMPE, GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA	6
DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE POMPE	9
BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD DE POMPE, GENERALIDADES	11
GLUCOSA TETRASACÁRIDO (GLC4)	12
TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE POMPE	13
MÉTODOS DE MEDICIÓN	15
OBJETIVOS	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
MÉTODOS	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	18
PROTOCOLO Y REGISTRO	18
TIPOS DE ESTUDIOS	18
TIPOS DE PARTICIPANTES	18
DESENLACES	19
<i>PRIMARIOS</i>	19
<i>SECUNDARIOS</i>	19
LISTA DE VARIABLES	19
BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS	20
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
SELECCIÓN DE ESTUDIOS	21

EXTRACCIÓN Y MANEJO DE LA INFORMACIÓN	22
EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	22
CONSIDERACIONES ETICAS	22
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	27
ANEXOS	28
BIBLIOGRAFIA	66

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1Flujograma Prisma para identificación de estudios a través de bases de datos y registros.	25
--	----

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Resumen de Variables primarias	20
Tabla 2 Resumen variables secundarias	21

LISTA DE ANEXOS

1 Anexo Lista De Variables	28
2 Anexo: Estrategias de búsqueda	34
3 Anexo: Reportes de búsquedas electrónicas	35
4 Anexo : Estudios excluidos-motivo	38
5 Anexo Resumen estudios incluidos	43

RESUMEN

Objetivos: Analizar la efectividad de Glc₄ como biomarcador de apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

Introducción: La enfermedad de Pompe es un trastorno neuromuscular, progresivo y frecuentemente letal, causada por la mutación en el gen productor de la enzima lisosomal alfa glucosidasa acida, cuya acción es degradar el glucógeno. Existe la necesidad de estandarizar un biomarcador como la Glc₄ que permita, rápida y prácticamente, determinar la deficiencia de la enzima.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: Medline (Pubmed), ScienceDirect, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov y Google Scholar. Los estudios fueron tamizados por título y resumen para posteriormente realizar una tamización de texto completo con base en criterios de selección. Con los estudios incluidos se realizó una síntesis cualitativa.

Resultados: 18 estudios cumplieron con los criterios de selección cuya síntesis fue cualitativa dada la alta heterogeneidad metodológica entre estudios, con 386 participantes (63,99% IOPD y 55,06 LOPD), el 53,57% presentaron niveles basales de Glc₄ elevados.

Conclusiones: La Glc₄ puede ser empleada como biomarcador de apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe, ya que presenta una relación directamente proporcional con el aumento de glucógeno, sin embargo, en pacientes con presentación temprana o afectaciones leves puede ser complementado con pruebas genéticas, de imagenología y fisiatría.

Palabras Clave:

Glucogenosis tipo II; Sensibilidad y especificidad de Glc₄; Biomarcadores; Depósito lisosomal

Keywords:

Glycogenoses type II; Sensitivity and Specificity of Glc4; Biomarkers; Lysosomal deposit

INTRODUCCION

La enfermedad de Pompe también conocida como glucogenosis tipo II, es una miopatía causada por la mutación del gen GAA el cual codifica la alfa glucosidasa acida.¹ Esta enfermedad genética se hereda de forma autosómica recesiva, es decir, los padres son portadores del gen afectado sin tener deficiencia de la enzima, si este gen defectuoso es heredado a los hijos, estos presentaran la deficiencia.²

Esta enfermedad se puede presentar de dos formas, la grave, clásica o infantil, la cual se presenta en niños menores de 12 meses de vida, esta forma suele presentar síntomas más marcados y la muerte suele ser el fin común³. la forma de aparición tardía la cual puede presentarse en cualquier momento después de los 12 meses de edad. Esta última considerada menos letal, con síntomas más leves y de progresión lenta.⁴

El diagnostico se basa en la detección de la deficiencia de la alfa glucosidasa⁵, principalmente biopsias musculares o en fibroblastos cutáneas.⁶ Sin embargo, la especificidad y sensibilidad varía según la zona del cuerpo del tejido analizado como de la forma de la enfermedad (clásica o tardía), entre otras condiciones como técnica utilizada, condición del paciente, etc.⁵

La aplicación de esta técnica implica el uso de procedimientos anestésicos previos y quirúrgicos, lo cual no es recomendado por la posibilidad de paro cardiorrespiratorio durante el procedimiento.⁷

La Glucosa tetrasacárido o Glc₄ es una dextrina resultada del proceso de glucogénesis, se ha evidenciado el aumento de esta enzima en patologías asociadas con el almacenamiento de glucógeno como lo es la enfermedad de

pompe.⁸ lo que lo convierte en un candidato opcional para el diagnóstico de la enfermedad.

FORMULACION DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Pompe, es un trastorno progresivo, neuromuscular, debilitante, de curso rápido y frecuentemente letal, causada por la mutación en el gen productor de la enzima lisosomal alfa-glucosidasa acida (GAA), cuya acción es degradar el glucógeno. La deficiencia de esta enzima causa la acumulación del glucógeno en diferentes tejidos provocando inflamación celular, daño tisular y progresión a falla orgánica.

Esta patología es considerada como la más frecuente entre los trastornos de almacenamiento de glucógeno y puede manifestarse en cualquier momento de la vida con múltiples sintomatologías, por lo que representa un reto diagnóstico⁹.

La identificación temprana de la enfermedad es difícil de lograr y el 20% de los pacientes experimentan retrasos de 1 a 5 años en el diagnóstico¹⁰. Por lo anterior, resultaría conveniente identificar un biomarcador que funcione como prueba de apoyo, a las empleadas de rutina para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

En la actualidad el Gold estándar para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe es la biopsia de tejido, la cual resulta invasiva, y con elevado riesgo para la salud del paciente.⁷

Con esta revisión se buscó analizar la literatura que brindara información argumentada acerca del uso de la glucosa tetrasacárido como posible biomarcador para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

JUSTIFICACION

Desde el año 2006 se cuenta con un tratamiento de reemplazo enzimático para la enfermedad de Pompe¹¹, teniendo gran impacto, principalmente en las formas infantiles de la enfermedad¹² mejorando así la perspectiva de vida de los pacientes¹³. Debido a esto, se requiere identificar pruebas de laboratorio estandarizadas que apoyen el diagnóstico y permita dar seguimiento a la terapia de reemplazo enzimático.

La glucosa tetrasacárido (Glc₄) es una dextrina resultada de la digestión del glucógeno, cuyo aumento se encuentra asociado con el almacenamiento de glucógeno; por este motivo se pensó que podía tener una gran importancia en el apoyo diagnóstico, ya que permite evidenciar el aumento del almacenamiento de glucógeno a nivel muscular, al encontrarse elevada en la orina de estos pacientes⁸.

Los análisis de detección de errores congénitos del metabolismo son muy limitados a nivel mundial. Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la variedad de presentaciones clínicas ^{14 15}, es vital confirmar el diagnóstico, a partir de un biomarcador específico para esta patología.

Por lo anterior se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura que aportara información de acuerdo con sus hallazgos, acerca de la efectividad de la Glc₄ como biomarcador de apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la glucosa tetrasacárido (Glc4) eficiente como biomarcador de apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe?

ANTECEDENTES

POMPE, GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Pompe fue descrita por primera vez en el año 1932, por el patólogo holandés Johannes Cassianus Pompe, en una menor con 7 meses de edad que presentaba debilidad muscular severa, miocardiopatía hipertrófica y acumulación generalizada de glucógeno en varios tejidos; posteriormente el bioquímico belga Henry-Gery Hers identificó la deficiencia de GAA y localizó su actividad en los lisosomas de los tejidos hepáticos, cardíacos y musculares de 5 bebés con enfermedad de Pompe clásica, siendo el primero en reconocer la autofagia deteriorada ¹⁴.

La enfermedad de Pompe, también conocida como la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II (GSD II)¹³, es un trastorno hereditario autosómico recesivo, que afecta al gen encargado de la síntesis de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (GAA), que se localiza en el brazo largo del cromosoma 17 (17q) y contiene 20 exones, el primero de los cuales no es codificante, su ADNc tiene más de 3,6 kb, contiene 2 856 nucleótidos y puede codificar 952 aminoácidos ⁶. Según el tipo de mutación en el gen, se genera una deficiencia total o parcial de la actividad de la GAA ¹⁶, lo cual conlleva a la acumulación de glucógeno lisosomal, especialmente en el corazón, músculo liso y esquelético y en el sistema nervioso ¹⁴, dando lugar a una debilidad creciente, deficiencia orgánica, hasta la muerte; la gravedad de la enfermedad depende de la edad de inicio de la misma y de la velocidad de la evolución del deterioro cardíaco y muscular, teniendo en cuenta que, a pesar de que a la mayoría de los individuos

afectados por lo menos se les dificulta mantenerse en pie o subir escaleras, hay otros que pueden ser asintomáticos ⁴.

La afectación cardíaca es un síntoma frecuente en pacientes con la enfermedad de Pompe, usualmente presentan hipertrofia ventricular izquierda con pérdida de función que se acompaña de dilatación, la ecocardiografía es de gran importancia para evaluar la estructura y función del ventrículo y la resonancia magnética cardíaca a menudo muestra fibrosis miocárdica⁶.

Las presentaciones más comunes de esta patología son la forma infantil o clásica (PIO), la cual es la más grave, caracterizada por hepatomegalia, trastornos de deglución, cardiomegalia, hipotonía, debilidad muscular generalizada y muerte por falla respiratoria antes del primer año de vida, y la forma tardía, juvenil o del adulto (LOPD), es caracterizada por el deterioro de la musculatura esquelética, provocando debilidad progresiva de la misma e insuficiencia respiratoria, la cual suele tener graves repercusiones clínicas ⁵.

La alfa glucosidasa es la encargada de catalizar la degradación del glucógeno a glucosa dentro de los lisosomas. Su disminución o falta de actividad, genera la base de la enfermedad: depósito lisosomal de glucógeno; la cantidad de GAA funcional indica el grado de acumulación de glucógeno. El glucógeno acumulado reemplaza las miofibrillas sanas, impidiendo la función muscular, lo que a su vez contribuye al desgaste muscular y a la pérdida de la capacidad regenerativa de las células musculares ¹¹.

Aunque la degradación del glucógeno también tiene lugar fuera de los lisosomas, la afectación a nivel lisosomal influye directamente en varios procesos claves, como la autofagia, la cual es considerada como un mecanismo crítico de supervivencia en condiciones de privación de nutrientes y renovación de proteínas celulares¹⁰.

Adicionalmente existen otros mecanismos patogénicos que contribuyen al daño tisular en la enfermedad de Pompe, tales como la homeostasis del calcio, el estrés oxidativo y las anomalías mitocondriales¹.

La incidencia de todos los subtipos clínicos de la enfermedad de Pompe se estima que es inferior a 1 de cada 40.000 nacimientos. Al ser una enfermedad autosómica recesiva afecta tanto a hombres como a mujeres de todas las razas y sólo en los países desarrollados se calcula que puede haber entre 5.000 y 10.000 personas afectadas, vivas¹⁶. Sin embargo, la incidencia es mayor en poblaciones como las afroamericanas (1 caso por cada 14.000 personas), en adultos caucásicos (1 por cada 60.000 personas), el norte de Europa de origen holandés y las poblaciones del sudeste asiático; no obstante, los estudios piloto para detección de la enfermedad en recién nacidos indicaron una mayor incidencia en Taiwán y EEUU¹⁴.

Entre el 88% y el 100% de los pacientes se caracterizan por presentar miocardiopatías hipertróficas. Antes de la implementación de medicamento el 92% de los pacientes diagnosticados morían a causa de la patología antes del primer año de vida⁶.

Los estudios han demostrado que las mutaciones de GAA se concentran principalmente en los exones 2, 10 y 11 (incluidos los sitios metabólicos enzimáticos) y los exones 14 (incluidas las regiones proteicas altamente conservadas) y otras regiones; hay aproximadamente 558 variantes del gen GAA, de las cuales 257 son patógenas⁶.

Se ha descrito algunas frecuencias de las mutación según la etnia o ubicaciones geográficas, por ejemplo; la mutación c.-32-13T> G es más común en caucásicos con una tasa del 34-47%, mientras que c.1935C> A (p.D645E), c.2238G> C (p.W746C) y c .2238G> C (p. W746C son más común en la aparición tardía de la enfermedad en la población de china continental y la mutación c.1905C> A puede ser una mutación común en la enfermedad de Pompe en Brasil ⁶.

DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE POMPE

La enfermedad de Pompe es una de las pocas miopatías en las que con una detección temprana se puede modificar la evolución de la enfermedad. Allí radica la importancia de la sospecha primaria por parte de los médicos.¹⁷ La valoración clínica primaria debe considerar la medición de la fuerza muscular en la marcha en primera instancia¹⁵.

En sus inicios el diagnóstico de la enfermedad de Pompe, incluso en la actualidad, se realizaba a partir del análisis enzimático en fibroblastos o músculos de piel a partir de biopsias, aunque esta técnica era confiable en el diagnóstico de pacientes con aparición tardía (LOPD), no lo era en etapas tempranas (PIO) ya que era muy fácil reportar falsos negativos al omitir cambios vacuolares ya que no todos los músculos se afectan de manera uniforme; además de ser una muestra biológica de difícil obtención (6, 18).

En la enfermedad de Pompe infantil, la microscopía óptica del músculo esquelético muestra típicamente fibras musculares vacuoladas, estas tienen un alto contenido de glucógeno y se tiñen positivamente con fosfatasa ácida, lo que indica que estas vacuolas son lisosomas¹⁸. Típicamente esta presentación tiene una actividad residual más baja de GAA que los pacientes de aparición tardía o LOPD¹⁸.

Con los avances y desarrollos tecnológicos en el área de la genética, el diagnóstico de la enfermedad de Pompe ha tomado un nuevo rumbo. En la actualidad se realiza de una manera más práctica y rápida mediante el análisis de la actividad enzimática en sangre seca en papel filtro o DBS por sus siglas en inglés Dried Blood Spot¹⁸.

La técnica mencionada anteriormente brinda mayor practicidad a nivel de manipulación y transporte, aunque es propensa a causar falsos positivos o negativos, principalmente en recién nacidos, causado por las pseudodeficiencias (6, 18). La medición de la enzima a partir de un DBS se realiza por medio de un ensayo

de espectrometría de masas en tándem, la cual permite realizar paralelamente la medición de otras enzimas lisosomales.¹⁹

Se ha sugerido que la prueba DBS permite relacionar la cantidad de la enzima en las células y el grado de deterioro de la enfermedad.¹⁰ Esto seguido de la confirmación mediante análisis de mutación para muestras con sospecha de deficiencia enzimática¹⁹

El Gold estándar como prueba diagnóstica en la actualidad es el análisis de las mutaciones en el alelo GAA mediante secuenciación génica ⁶. Sin embargo es importante mencionar que este gen es altamente polimórfico, por lo que aún se desconoce muchas de las variaciones que pueda llegar a tener¹⁹.

Dado que el tamizaje enzimático y la prueba genética presentan algunas deficiencias se recomienda realizar análisis adicionales o complementarios para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Entre las pruebas de laboratorio más frecuentes se encuentran: la creatina quinasa (CK), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y lactato deshidrogenasa (LDH), las cuales suelen encontrarse elevadas ^(9, 6). La elevación de la glucosa tetrasacárido apoya el diagnóstico de la enfermedad ⁹.

En pacientes con prueba enzimática difusa y mutación desconocida suele recurrirse a pruebas diagnósticas clínicas complementarias (según criterio clínico) como Medical Research Council (MRC), donde se busca medir a partir de pruebas musculares el grado de debilidad del musculo esquelético, dado que, en pacientes con enfermedad de Pompe, la debilidad muscular es predominantemente en los grupos musculares proximales (debilidad de la "cintura escapular") ²⁰ o la cuantificación de la fuerza muscular y pruebas funcionales básicas como la evaluación de la marcha y la maniobra de Gowers⁹.

Otra herramienta diagnostica complementaria es la escala Raschbuilt Pompe-specific Activity (R-PAct), o escala de actividad específica de la enfermedad de

Pompe,⁵ el cual busca cubrir la gama más amplia de funcionamiento físico, actividades y habilidades de participación importantes para pacientes con enfermedad de Pompe. En esta encuesta, los pacientes proporcionan información sobre sus antecedentes de enfermedad y estado actual mediante preguntas auto informadas. Otra escala descrita es la discapacidad de Rotterdam (RHS), aunque esta fue descrita para medir la discapacidad en pacientes con poli-neuropatías se ha visto útil en la medición de limitaciones físicas en pacientes con la enfermedad de Pompe ²⁰.

También puede utilizarse pruebas como la espirometría para valorar la fuerza ventilatoria, la cual se ha visto afectada con frecuencia en esta patología. Pruebas electrofisiológicas y resonancias magnéticas pueden reflejar alteraciones a nivel nervioso. ⁴

En la actualidad muchas políticas mundiales fomentan la inclusión del tamizaje de Pompe y otras enfermedades de tipo metabólicas en recién nacidos en los protocolos ¹⁴. Una vez se ha identificado el caso índice, se sugiere el tamizaje de familiares en busca de pacientes portadores, basados en criterios como el patrón de la mutación del caso índice⁴.

BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD DE POMPE, GENERALIDADES

Los biomarcadores son considerados un componente clave, no solo para el diagnóstico de las enfermedades de depósito lisosomal, sino también para el monitoreo de pacientes y elección de la mejor opción terapéutica en cada caso¹⁰. Pueden ser metabolitos simples hasta proteínas complejas, cuyo propósito es indicar la presencia de un proceso biológico vinculado a las manifestaciones clínicas

de determinada enfermedad, brindando así mismo un enfoque acerca del medicamento, dosis y paciente correcto ²¹.

El biomarcador ideal debe caracterizarse por ser fácilmente cuantificable en una muestra biológica accesible (suero, plasma, orina, etc.) con el fin de reducir la necesidad de obtener muestras invasivas (biopsias de tejidos, LCR, etc.), lo cual posibilitaría la cuantificación de la concentración o nivel de actividad del biomarcador de manera confiable, rápida, económica y reproducible. Las concentraciones o actividad del biomarcador no deben estar sujetas a grandes variaciones en la población general. Debe reflejar el impacto de la enfermedad en todas las partes del cuerpo donde esta se manifiesta. En pro del diagnóstico, el biomarcador debe elevarse o reducirse acorde a la enfermedad y no afectarse por condiciones no relacionadas a la misma. Debe diferenciarse la prevalencia del biomarcador en pacientes no tratados y sujetos de control, esta prevalencia debe variar en respuesta al tratamiento empleado. Para la enfermedad de Pompe los biomarcadores existentes son la Glucosa Tetrasacarido (Glc₄), Miostatina y el Factor de crecimiento insulínico I (IGF-I)¹⁰

GLUCOSA TETRASACÁRIDO (GLC4)

La Glc₄ (Glc α 1 - 6Glc α 1 - 4Glc α - 4Glc) es una dextrina producida por la degradación intravascular aminolítica del glucógeno y otros polímeros de glucosa ramificados con enlaces glucosídicos α 1-4 y α 1-6, liberados de los tejidos dañados, por la actividad de la α -1,4-glucosidasa neutra y la α -amilasa salivar y pancreática (8- 4- 22- 23).

Fue descubierta en el año de 1974 por Hallgren et al, en pequeñas cantidades en orina normal y en grandes cantidades en condiciones asociadas con el incremento

del almacenamiento de glucógeno tales como las glucogenosis (enfermedad de Pompe) y otras enfermedades con afectación muscular, ciertas leucemias y sarcomas, en el embarazo y en la pancreatitis aguda. Dicho descubrimiento proporcionó un método alternativo y no invasivo para evaluar el almacenamiento de glucógeno en la enfermedad de Pompe, siempre que exista correlación clínica con otros signos y síntomas de la enfermedad ^(8, 22).

La elevación de los valores de Glc₄ en orina es más alta en infantes en comparación con los adultos¹, además se encontró correlación con el contenido de glucógeno en biopsias de cuádriceps en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil ²⁴.

Teniendo en cuenta que permite identificar la elevación del almacenamiento de la glucosa a nivel muscular, se ha venido fortaleciendo como un biomarcador no invasivo de alto interés para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe, a pesar de no ser específico para dicha enfermedad y de que su uso para diagnóstico no está limitado en ciertos aspectos ^(8, 10).

La Glc₄ urinaria, se postula como un parámetro de diagnóstico de gran relevancia, gracias a que ha demostrado tener buena analogía con los hallazgos clínicos ya que es el producto de la degradación intravascular del glucógeno en tejidos afectados¹⁰. Adicionalmente, a permitido la diferenciación entre deficiencias y pseudodeficiencias de la enfermedad de Pompe en pacientes sintomáticos, a pesar de que su sensibilidad diagnóstica se aproxima al 100% (94%) en comparación con su especificidad (84%) ^(9- 14- 25- 22).

TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE POMPE

El principio general del tratamiento es reducir el sustrato almacenado en exceso, a través del aumento de la degradación del sustrato o la producción reducida del

mismo. La degradación se puede dar por dos mecanismos. La primera es realizando un trasplante de células hematopoyéticas de pacientes sanos que aporten las enzimas faltantes; sin embargo, esta técnica no ha tenido muy buenos resultados, adicional es complejo e invasivo. La segunda es mejorando la degradación al suministrar la enzima deficiente por vía intravenosa la cual puede restaurar parcialmente la deficiencia. Este último método es a lo que se le llama terapia de remplazo enzimático o TRE ²¹.

Antes de la llegada del tratamiento de remplazo enzimático (TRE) con alfa glucosidasa, la esperanza de vida de personas con la enfermedad de Pompe no era mayor a los dos años de edad para la presentación infantil de la enfermedad y una morbilidad considerable para la aparición tardía ²⁶. No fue sino hasta 2006 que la FDA aprobó el uso en humanos de la enzima recombinante α -glucosidasa (rhGAA), dando un vuelco importante al manejo de esta patología ²⁷.

La terapia se basa en aplicar de manera intravenosa GAA humana recombinante o rhGAA la cual pasa desde el sistema circulatorio hasta el espacio intersticial que rodean las fibras musculares, con una dosis de 20 mg/kg de peso cada 15 días, de esta manera se busca prevenir la acumulación de glucógeno; ¹² sin embargo, solo una concentración baja llega hasta el tejido esquelético.²⁸

La enzima recombinante rhGAA está compuesta por varias estructuras de carbohidratos que sirven como ligandos para varios receptores de carbohidratos en diversas superficies celulares ²⁸.

No se ha demostrado la capacidad de revertir o detener la progresión de la enfermedad, sin embargo la terapia ha demostrado gran efectividad en la ralentización del avance de la misma ²⁸. Por esto se sugiere realizar estudios clínicos y de laboratorio antes iniciar el tratamiento para verificar la eficacia del mismo ⁴.

Siempre se recomienda a los pacientes en tratamiento rhGAA, acompañarlo con una dieta adecuada y ejercicio que no afecte o complique su condición de salud, al igual que acompañamiento psicológico para pacientes con aparición tardía y familiares o cuidadores ⁴.

MÉTODOS DE MEDICIÓN

Se han descrito varios métodos para la determinación y cuantificación de la Glc₄, tales como inmunoensayos, cromatografía de afinidad con anticuerpos específicos, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección UV (HPLC/UV) o electroquímica (HPLC/ED), ultra performance liquid chromatography (UPLC: cromatografía gaseosa/líquida) detectada mediante espectrometría de masas (MS/MS), entre otros ^(10,8).

La Cromatografía Líquida de Alta Resolución es considerada una técnica de alta especificidad, ya que no muestra interferencia en el tiempo de detención de la Glc₄ durante el recorrido cromatográfico, tanto en controles sanos como en pacientes con la enfermedad de Pompe. Adicionalmente, este método es utilizado para determinar varios metabolitos en prácticas de laboratorio rutinarias, lo cual demuestra su versatilidad, alto rendimiento y costos no tan elevados, por lo que podría incorporarse y/o adaptarse de una manera relativamente sencilla y eficiente a la práctica clínica de diferentes laboratorios. La reproducibilidad de este método, indica que cumple con los requisitos para su uso en la práctica clínica, ya que demuestra tener coeficientes de variación y porcentajes de error óptimos para tal fin ⁸.

Además, el método HPLC con detector UV discrimina los tetrasacáridos hexosa (Glc₄ y M₄), tras la derivatización con 1-fenil-3-metil-5-pirazolona, una fase de extracción y recorridos cromatográficos relativamente largos ²⁹, siendo la Glc₄ el

principal componente del total de tetrasacáridos de hexosa en orina (>92%). Así mismo es la técnica más utilizada, gracias a su eficiencia y disponibilidad en los laboratorios ^(10,16).

La espectrometría de masas en tándem (MS/MS) permite que el análisis Glc₄ sea más accesible a laboratorios comprometidos en el diagnóstico y seguimientos de las enfermedades de almacenamiento de glucógeno, aunque, a su vez, es susceptible a la interferencia de isómeros como la maltotetraosa (M₄), ya que comparte las mismas transiciones de masas que la Glc₄ ^(16, 30).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Analizar la efectividad de la Glucosa Tetrasacárido (Glc₄) como biomarcador de apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las técnicas de diagnóstico de la enfermedad de Pompe, empleadas actualmente.
- Analizar las características de la Glucosa tetrasacárido como biomarcador para el diagnóstico de la enfermedad de Pompe.
- Revisar la efectividad de la Glucosa tetrasacárido en comparación con otras pruebas empleadas actualmente para el apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura.

PROTOCOLO Y REGISTRO

Una vez se realizó la verificación en la plataforma National institute for health research (NIHR), finalizado y aprobado el protocolo se registró en PROSPERO, para su desarrollo (CRD-Register 284193).

TIPOS DE ESTUDIOS

Estudios de corte trasversal, estudios de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos clínicos publicados en cualquier idioma y sin restricción de año de publicación.

TIPOS DE PARTICIPANTES

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe.

DESENLACES

PRIMARIOS

Número de pacientes que presentaron Glc₄ basales superiores al rango normal.

Número de pacientes que presentaron Glc₄ post tratamiento superiores al rango normal.

Número de pacientes con historial de Glc₄ elevado y que post tratamiento ingresó en el rango normal.

SECUNDARIOS

Número de pacientes con historial alterado en pruebas de desempeño motor.

Número de pacientes con historial de presencia de depósitos de glucógeno en biopsias de tejido y ausentes post tratamiento.

Número de pacientes con historial de CK, AST Y ALT elevado y que post tratamiento ingresó en el rango normal.

LISTA DE VARIABLES

En función del objetivo planteado se postularon las variables presentadas en el anexo 1.

BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS

Con base en la poca literatura disponible acerca del tema de interés, se seleccionaron las siguientes bases de datos electrónicos: Medline (Pubmed), ScienceDirect, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov y Google Acholar.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos y buscadores mencionados anteriormente, en la cual se tuvo en cuenta los siguientes términos: “Pompe”, “glucose tetrasaccharide”, “Acid Alpha Glucosidase Deficiency”, “Glycogen Storage Disease Type II” y se emplearon operadores booleanos según correspondía.

Al realizar la búsqueda de la literatura se emplearon estrategias de búsqueda de acuerdo con cada base de datos (anexo 2).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron los estudios que cumplieran con los siguientes criterios:

- Estudios de corte transversal
- Estudios de casos y controles
- Estudios de cohorte
- Ensayos clínicos

- Estudios cuya población analizada fueran pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe y a quienes se les haya medido niveles de glucosa tetrasacárido como biomarcador
- Estudios sin fechas límites de publicación
- Estudios sin restricciones de idiomas

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los estudios que cumplieran con los siguientes criterios:

- Estudios tipo revisiones narrativas
- Estudios de revisiones sistemáticas de la literatura
- Protocolos de estandarización de procesos
- Estudios con un tamaño muestral inferior a 2

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Dos revisores realizaron la búsqueda de la literatura en las bases de datos previamente mencionadas, realizando una primera tamización, teniendo en cuenta título y resumen de los estudios. Ambos revisores incluyeron aquellos estudios que cumplieron con los criterios de selección en una base de datos en Excel. Posteriormente se unificaron dichos estudios seleccionados para realizar una segunda tamización en la cual se evaluó al texto completo de cada uno de los estudios aplicando los criterios de selección. Esta segunda tamización se realizó también de manera independiente por parte de los autores principales del estudio.

Las discrepancias fueron resueltas a través de la discusión y análisis de los dos revisores de manera conjunta y aquellas discrepancias que no se lograron resolver

fueron solucionadas con la colaboración de un tercer revisor (asesor de proyecto de grado).

EXTRACCIÓN Y MANEJO DE LA INFORMACIÓN

Se creó una base de datos en Excel con base en la tabla operacional de variables dispuesta en el Anexo 1. De los estudios seleccionados en la tamización del texto completo se realizó una segunda lectura extrayendo los datos dispuestos en la base de datos anteriormente mencionada. Esta extracción se llevó a cabo de manera independiente entre los autores principales del estudio y cualquier discrepancia presentada fue resuelta mediante una tercera revisión conjunta del reporte del estudio.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Teniendo en cuenta que se encuentra una variada cantidad de diseños entre los estudios incluidos, no hay una herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo que logre tener criterios unificados para realizar dicha evaluación en dicho estudio, se decidió realizar una evaluación del riesgo de los principales sesgos para cada uno de los diseños de los estudios incluidos en esta revisión.

Para esta evaluación se tuvo como base herramientas como la evaluación de riesgo de sesgos por dominios de Cochrane y la escala de Newcastle-Ottawa.

CONSIDERACIONES ETICAS

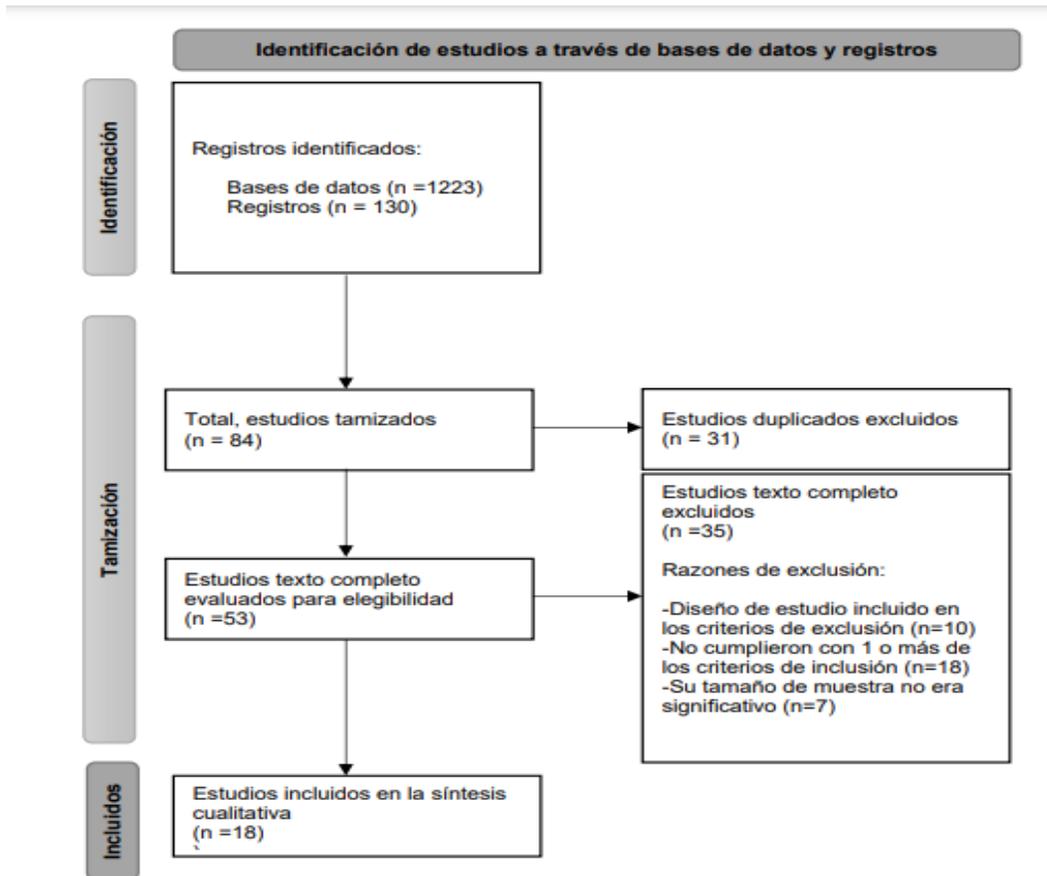
De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 este tipo de investigaciones está clasificada en la categoría de “sin riesgo” debido a que se utilizaron técnicas y métodos de exploración documental y no se efectuó ninguna intervención en individuos. Asimismo, no infringe los principios éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Por su parte, el protocolo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario (1634-CV1447).

RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda estratégica en las diferentes bases de datos electrónicas arrojaron 1223 estudios. Tras realizar el primer tamizaje, se seleccionaron 84 estudios que cumplían los criterios de selección. Posteriormente, se descartaron 31 estudios duplicados, dejando un remanente de 53 estudios.

Luego de realizar le segundo tamizaje aplicando los criterios de inclusión y exclusión (Anexo 4) se seleccionaron 18 estudios en los cuales se basó esta revisión (Figura 1).

Ilustración 1: Flujograma Prisma para identificación de estudios a través de bases de datos y registros.



La descripción de los criterios empleados en la estrategia de búsqueda en cada base electrónica se encuentra en el anexo 3, donde se observa que 11 estudios fueron extraídos de Pubmed, 5 de Googles Scholar y 2 de Science Direct. De las bases de datos Cochrane Library y ClinicalTrial.gov no se obtuvieron estudios que cumplieran con los criterios de selección.

Tabla 1 Resumen de Variables primarias

Autores, (año)	Diseño	participantes	pacientes con presentación clásica o infantil		pacientes con presentación adulta		Análisis de TRE	Pacientes con niveles basales de Glc ₄ elevados		Pacientes tratados que presentan Glc ₄ elevados	
			n	%	n	%		SI/NO	n	%	N
Khan A, (2020)	Cohorte	11	7	63,6	4	34,6	SI	5	45,5	2	18,2
Fernandes S, (2020)	Corte transversal	11	5	45,5	6	54,5	NO	10	90,9	NR	NR
Chien Y, (2015)	Corte transversal	20	7	35	13	65	NO	3	15,0	NR	NR
Chien Y, (2020)	Cohorte	28	28	100	0	0	SI	8	28,6	3	10,7
Young S, (2012)	Corte transversal	68	41	60,3	27	39,7	NO	22	32,4	NR	NR
Khan A, (2019)	Corte transversal	19	0	0	19	100	NO	6	31,6	NR	NR
Young S, (2005)	Corte transversal	11	11	100	0	0	SI	11	100,0	6	54,5
Manwaring V, (2011)	Casos y controles	12	6	50	6	50	SI	12	100,0	1	8,3
Bobillo J, (2013)	Casos y controles	35	9	25,7	26	74,3	NO	34	97,1	NR	NR
Young S (2009)	Ensayo clínico	18	18	100	0	0	SI	16	88,9	15	83,3
Li C, (2021)	Corte transversal	20	20	100	0	0	SI	14	70,0	15	75,0
Koeberla D, (2020)	Ensayo clínico	13	0	0	13	100	SI	13	100,0	13	100,0
Rairikara M, (2017)	Corte transversal	7	7	100	0	0	SI	0	0,0	3	42,8
Kishnani P, (2013)	Corte transversal	32	32	100	0	0	SI	0	0,0	10	31,3
Saville J, (2021)	Corte transversal	33	8	24,2	22	66,6	SI	9	27,3	9	39,1
Prater S, (2014)	Corte transversal	11	11	100	0	0	SI	7	63,6	8	72,7
Bamugaria S, (2014)	Corte transversal	34	34	100	0	0	SI	34	100,0	15	44,1
Bamugaria S, (2013)	Ensayo clínico	3	3	100	0	0	SI	2	66,7	3	100,0

Tabla 2 Resumen variables secundarias

Autores, (año)	participantes	Pacientes con Glc ₄ basal elevado y Normal post tratamiento		Pacientes con alteración del desempeño motor y con mejoría post tratamiento		Pacientes con historial de presencia de depósitos de glucógeno en biopsias de tejido y ausentes post tratamiento		Pacientes con CK elevado y normal post tratamiento		Pacientes con transaminasas elevado y normal post tratamiento	
		n	n	%	n	%	N	%	N	%	n
Khan A, (2020)	11	10	90,9	11	100	0	0	10	90,9	11	100
Fernandes S, (2020)	11	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chien Y, (2015)	20	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Chien Y, (2020)	28	5	17,9	0	0	0	0	28	100	0	0
Young S, (2012)	68	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Khan A, (2019)	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Young S, (2005)	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Manwaring V, (2011)	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bobillo J, (2013)	35	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Young S (2009)	18	3	16,7	13	72,2	18	100	0	0	0	0
Manwaring V, (2021)	20	0	0	16	80	0	0	5	25	0	0
Koeberla D, (2020)	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rairikara M, (2017)	7	0	0	2	28,6	0	0	2	28,6	0	0
Kishnani P, (2013)	32	0	0	32	100	0	0	0	0	0	0
saville J, (2021)	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prater S, (2014)	11	7	63,6	0	0	0	0	0	0	0	0
Bamugaria S, (2014)	34	9	26,5	32	100	0	0	0	0	0	0
Bamugaria S, (2013)	3	0	0	3	100	0	0	0	0	0	0

Debido a la alta heterogeneidad metodológica entre estudios se realizó únicamente una síntesis cualitativa de los resultados y no se realizó síntesis cuantitativa de los mismos por el alto riesgo de sesgo.

En el anexo 5 se resumen las características principales de cada uno de los estudios seleccionados.

Referente al diseño de los estudios seleccionados, el 61,11% correspondió a estudios de corte transversal, el 16,66% a ensayos clínicos, el 11,11 % a estudios de cohorte, y el 11,11% a estudios de casos y controles (tabla 1).

El Rango del tamaño de muestra para los estudios seleccionados fue de 3 a 68 participantes, presentados en la forma infantil (IOPD) y adulta (LOPD) con rangos correspondientes al 3 a 41 y 4 a 27 participantes respectivamente (tabla 1).

Del total de 386 participantes, 206 (53,37%) presentaron niveles elevados de Glc₄ en las mediciones basales al inicio de cada estudio.

De los 18 estudios seleccionados, 13 emplearon en su metodología análisis referentes a la aplicación y seguimiento a la Terapia de Reemplazo Enzimático, independientemente de que dicha aplicación se haya debido a la intervención directa del estudio o si los participantes ya ingresaban tratados o iniciaban tratamiento durante el transcurso del estudio.

En 6 estudios, los participantes con niveles de Glc₄ elevados correspondían al 38,56%, los cuales se redujeron al 18,34% tras iniciar TRE; dos estudios (9,86% participantes) continuaron presentando niveles elevados de Glc₄ tras iniciar TRE (tabla 1).

En la tabla 2, se observa que 72,22% de los estudios realizaron mediciones basales y post tratamiento de Glc₄, CK, AST y ALT, de evaluaciones del desempeño motor y presencia o ausencia de glucógeno en biopsias de tejido, de los cuales el 15,24%, 20,17%, 4,93% de los participantes presentaron niveles basales de Glc₄, CK, AST

y ALT elevados y normales post tratamiento respectivamente; el 8,07% de estos participantes manifestaron presencia de glucógeno en biopsia de tejidos y en post tratamiento ausencia del mismo y el 48,87% de los participantes mostraron mejoría en las evaluaciones motoras (AIMS, GMFM-88, 6MWGSGC,entre otras) post tratamiento, las cuales se encontraban alteradas al inicio de los estudios.

DISCUSIÓN

18 estudios cumplieron con los criterios de selección cuya síntesis fue cualitativa dada la alta heterogeneidad metodológica entre estudios; de 386 participantes el 53,57% presentó niveles basales de Glc₄ elevados. De los participantes que estuvieron expuestos a TRE, el 15,24% presentó niveles basales elevados de Glc₄ y normales post tratamiento

Chien Y. et al. en 2020 concluyeron que los niveles bajos de CK y Glc₄ se correlacionaron con una respuesta favorable a TRE aunque la CK mostraba mayor variabilidad³¹, lo cual se asemeja a lo obtenido por Young S. et al. en 2012 donde determinaron que la Glc₄ presentaba una sensibilidad del 95% y una especificidad del 84% como biomarcador del diagnóstico de enfermedad de Pompe²³; Bobillo et al en 2013 consideró que la Glc₄ urinaria presentaba mejores resultados en población con mayor gravedad de la enfermedad, ya que en ellos su excreción era más elevada tal como observamos en esta revisión, donde la Glc₄ basal se encontraba elevada en el 53,37% de la totalidad de los participantes⁸, de la misma manera Banugaría S. et al, en 2013 respaldó la capacidad de la Glc₄ como biomarcador, ya que se correlaciona con la carga global de glucógeno en los pacientes y además permitió la monitorización de la respuesta a TRE.³²

Aunque esta revisión no buscaba determinar la validez de la Glc₄ como biomarcador de seguimiento a TRE, se encontró que Li C. et al en 2021 encontró una relación entre la mejoría post tratamiento y la tendencia a la normalidad del biomarcador Glc₄³³, lo cual concuerda con que más del 70% de los estudios seleccionados contemplaban a la Glc₄ no solo como biomarcador de apoyo diagnóstico sino también como prueba de seguimiento a TRE demostrando resultados favorables.

Por su parte, autores como Saville J. et al en el 2021, no llegaron a conclusiones concisas sobre la validez de la Glc4 como biomarcador y sugieren mayor investigación al respecto.³⁴

Prater S. et al en el 2012, refiere que el aumento de la Glc4 basal puede ser directamente proporcional a la edad de diagnóstico del paciente, ya que los pacientes diagnosticados a temprana edad han tenido menos acumulación de glucógeno y por ende de la Glc4, diferente a los pacientes diagnosticados de manera tardía para los que es más evidente la alteración de estos metabolitos. También se puede asociar al grado de afectación independientemente de la presentación de la patología.³⁵

Los mismos autores en el 2012³⁵, mencionan que en el seguimiento durante los primeros 2 años de TRE lograron visualizar una marcada mejora en los niveles de la Glc4, sin embargo después de este tiempo se observaron valores crecientes del biomarcador, lo cual genera la incertidumbre acerca de que dicha elevación post tratamiento se deba a la baja efectividad de TRE como tal o a que la Glc4 no se correlaciona de la mejor manera al seguimiento al tratamiento en periodos largos tras su inicio.

Estudios como el de Chien Y. et al (2015)²⁴, Rairikar M. et al (2017)³⁶ y Khan A. et al (2020)³⁷ tuvieron en cuenta los tipos de mutaciones diagnosticadas en los pacientes como criterios de selección, sin embargo, no realizaron una comparación clara entre la variación que podría tener el tipo de mutación con los resultados de laboratorio obtenidos.

- Limitaciones del estudio

La enfermedad de Pompe, al ser clasificada como una enfermedad rara, no presenta una frecuencia alta de casos en la población ^(5,7), por lo cual se entiende que la mayoría de los estudios presente un tamaño de muestra reducido (rango de 3 a 68 participante), lo que dificulta aplicar o extrapolar los resultados obtenidos a

la población general; por lo anterior se sugiere realizar estudios con poblaciones más diversas mediante asociaciones o entidades científicas internacionales con enfoque investigativo o farmacéutico, con el fin de obtener resultados significativos que respalden el uso de la Glc₄ como biomarcador de apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

Cabe resaltar que, teniendo en cuenta que la enfermedad de Pompe tiene dos presentaciones que a su vez se puede subclasificar de acuerdo con el momento del diagnóstico (temprana o tardía)^(26,31), es común incurrir en sesgos de selección en las poblaciones estudiadas.

Una observación detectada posterior al análisis de los resultados obtenidos fue el planteamiento de variables que indicaran resultados normales post tratamiento, puesto que estudios como el de Young S. et al en el 2005³⁰ indican resultados post tratamiento de pruebas como la Glc₄, CK, AST y ALT que, si bien disminuyen en comparación con sus valores basales, no alcanzan rangos de normalidad, motivo por el cual en la tabla 2 no se puede evidenciar en algunos casos la mejoría presentada.

CONCLUSIONES

Para estudios que deseen evaluar no sólo la función de la Glc₄ como apoyo diagnóstico, si no como de seguimiento a tratamiento, es recomendable proponer variables menos estrictas con el objetivo de evaluar la posible capacidad de este biomarcador y evidenciar disminución significativa en sus niveles sin que lleguen a rangos normales.

Se logró evidenciar una variedad de estudios de laboratorio clínico, imagenología y fisiatría basadas en metodologías prácticas y poco invasivas que son empleadas en la actualidad con resultados favorables en el diagnóstico de la enfermedad de Pompe.

Con base en los estudios analizados en esta revisión se puede concluir que efectivamente la Glc₄ puede ser empleada como biomarcador de apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe, ya que presenta una relación directamente proporcional con el aumento de glucógeno, sin embargo, en pacientes con presentación temprana o afectaciones leves puede ser complementado con pruebas genéticas, de imagenología y fisiatría.

ANEXOS

1 Anexo Lista De Variables

VARIABLE			CLASIFICACIÓN	
NOMBRE	ETIQUETA	VALORES	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN
Año_{pub}	Año de publicación	Año de realización del estudio	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	ORDINAL
Pais	País(es)	País de realización del estudio	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	ORDINAL
Financ	Financiación	Ente financiador	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	ORDINAL
Diseño	Diseño	1. Corte transversal 2. Casos y controles 3. Cohorte	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	ORDINAL

		4. Ensayos clínicos		
Particip	Participantes	Número total de participantes en el estudio con diagnóstico de Pompe	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Nummujeres	Número de mujeres	Número total de mujeres con diagnóstico de Pompe	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numhombres	Número de hombres	Número total de hombres con diagnóstico de Pompe	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
NumpxIOPD	Número de pacientes con presentación clásica o infantil	Número de pacientes con presentación clásica o infantil	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
PorcentpxIOPD	Porcentaje de pacientes con presentación clásica o infantil	Porcentaje de pacientes con presentación clásica o infantil	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
NumpxLOPD	Número de pacientes con presentación en adultos	Número de pacientes con presentación en adultos	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
PorcentpxLOPD	Porcentaje de pacientes con	Porcentaje de pacientes con	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN

	presentación en adultos	presentación en adultos		
PXconGlc4E	Número de pacientes con niveles basales de Glc ₄ elevados	Número de pacientes con niveles basales de Glc ₄ elevados	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
PXconGlc4N	Número de pacientes con niveles basales de Glc ₄ normal	Número de pacientes con niveles basales de Glc ₄ normal	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxtto	Número de pacientes con tratamiento	Número de pacientes con tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Porcentpxtto	Porcentaje de pacientes con tratamiento	Porcentaje de pacientes con tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxsintto	Número de pacientes sin tratamiento	Número de pacientes sin tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Porcentpxsintto	Porcentaje de pacientes sin tratamiento	Porcentaje de pacientes sin tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
NumpxnottodosGlc4E	Número de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ elevado	Número de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ elevado	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
PorcentpxnottodosGlc4E	Porcentaje de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ elevado	Porcentaje de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ elevado	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN

Numpxnott dosGlc4N	Número de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ normal	Número de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ normal	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Porcentpxn ottdosGlc4 N	Porcentaje de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ normal	Porcentaje de pacientes no tratados que presenta Glc ₄ normal	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxttos Glc4E	Número de pacientes tratados que presentan Glc ₄ elevados	Número de pacientes tratados que presentan Glc ₄ elevados	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Porcentpxtt dosGlc4E	Porcentaje de pacientes tratados que presenta Glc ₄ elevados	Porcentaje de pacientes tratados que presenta Glc ₄ elevados	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxttos Glc4N	Número de pacientes tratados que presentan Glc ₄ normales	Número de pacientes tratados que presentan Glc ₄ normales	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Porcentpxtt dosGlc4N	Porcentaje de pacientes tratados que presenta Glc ₄ normales	Porcentaje de pacientes tratados que presenta Glc ₄ normales	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
NumpxLOP DnottosGlc 4E	Número de pacientes con presentación adulta no tratados que presentan Glc ₄ elevado	Número de pacientes con presentación adulta no tratados que presentan Glc ₄ elevado	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN

Numpxvarpat	Número de pacientes que presentan variante patogénica	Número de pacientes que presentan variante patogénica	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxvarnopat	Número de pacientes que presentan variante no patogénica	Número de pacientes que presentan variante no patogénica	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxvarhomo	Número de pacientes que presentan variante homocigota	Número de pacientes que presentan variante homocigota	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxvarhetero	Número de pacientes que presentan variante heterocigota	Número de pacientes que presentan variante heterocigota	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
NumpxGlc4BE+PttON	Número de pacientes con Glc ₄ basal elevado y Normal post tratamiento	Número de pacientes con Glc ₄ basal elevado y Normal post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
PorcentpxGlc4BE+PttON	Porcentaje de pacientes con Glc ₄ basal elevado y Normal post tratamiento	Porcentaje de pacientes con Glc ₄ basal elevado y Normal post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
NumpxDMotorA+PttN	Número de pacientes con alteración del desempeño motor y con mejoría post tratamiento	Número de pacientes con alteración del desempeño motor y con mejoría post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN

porcentpxD MotorA+Ptt N	Porcentaje de pacientes con alteración del desempeño motor y con mejoría post tratamiento	Porcentaje de pacientes con alteración del desempeño motor y con mejoría post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Numpxbips ia	Número de pacientes con historial de presencia de depósitos de glucógeno en biopsias de tejido y ausentes post tratamiento	Número de pacientes con historial de presencia de depósitos de glucógeno en biopsias de tejido y ausentes post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Porcentpxb ipsia	Porcentaje de pacientes con historial de presencia de depósitos de glucógeno en biopsias de tejido y ausentes post tratamiento	Porcentaje de pacientes con historial de presencia de depósitos de glucógeno en biopsias de tejido y ausentes post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
NumpxCKA +PttN	Número de pacientes con CK elevado y normal post tratamiento	Número de pacientes con CK elevado y normal post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
Porcentpx CKA+PttN	Porcentaje de pacientes con CK	Porcentaje de pacientes con CK	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN

	elevado y normal post tratamiento	elevado y normal post tratamiento		
Numpxtran E+PttN	Número de pacientes con transaminasas elevado y normal post tratamiento	Número de pacientes con transaminasas elevado y normal post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN
PorcentpxtranE+PttN	Porcentaje de transaminasas con CK elevado y normal post tratamiento	Porcentaje de transaminasas con CK elevado y normal post tratamiento	CUANTITATIVA, DISCRETA	RAZÓN

2 Anexo: Estrategias de búsqueda

BASE DE DATOS

COMBINACIÓN DE TÉRMINOS

<i>Medline (Pubmed)</i>	(Glycogen Storage Disease Type II OR Pompe OR Acid Alpha Glucosidase Deficiency) AND glucose tetrasaccharide
<i>ScienceDirect</i>	(Glycogen Storage Disease Type II OR Pompe OR Acid Alpha Glucosidase Deficiency) AND glucose tetrasaccharide
<i>Google Scholar</i>	(Glycogen Storage Disease Type II OR Pompe OR Acid Alpha Glucosidase Deficiency) AND glucose tetrasaccharide
<i>Cochrane Library</i>	Glycogen Storage Disease Type II OR Pompe OR Acid Alpha Glucosidase Deficiency
<i>Clinicaltrials.gov</i>	Glycogen Storage Disease Type II OR Pompe OR Acid Alpha Glucosidase Deficiency

3 Anexo: Reportes de búsquedas electrónicas

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pudmed
Fecha de búsqueda	15/02/2021
Rango de fecha limite	Sin límite
Restricción del lenguaje	No
Otros límites	No
Estrategia de búsqueda	#1 Glycogen Storage Disease Type II
	#2 Pompe
	#3 Acid Alpha Glucosidase Deficiency
	#4 Glucose tetrasaccharide
	#5 #1 AND #4
	#6 #1 OR #2 AND #4
	#7 #1 OR #2 OR #3 AND #4
Resultados de búsqueda	23
Referencias incluidas	11

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	ScienceDirect

Plataforma	ScienceDirect	
Fecha de búsqueda	15/02/2021	
Rango de fecha limite	Sin limite	
Restricción del lenguaje	No	
Otros límites	No	
Estrategia de búsqueda	#1	Glycogen Storage Disease Type II
	#2	Pompe
	#3	Acid Alpha Glucosidase Deficiency
	#4	Glucose tetrasaccharide
	#5	#1 AND #4
	#6	#1 OR #2 AND #4
	#7	#1 OR #2 OR #3 AND #4
Resultados de búsqueda	347	
Referencias incluidas	2	
Reporte de búsqueda electrónica #3		
Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Google scholar	
Plataforma	Google scholar	
Fecha de búsqueda	15/02/2021	
Rango de fecha limite	Sin limite	
Restricción del lenguaje	No	
Otros límites	No	

Estrategia de búsqueda	#1	Glycogen Storage Disease Type II
	#2	Pompe
	#3	Acid Alpha Glucosidase Deficiency
	#4	Glucose tetrasaccharide
	#5	#1 AND #4
	#6	#1 OR #2 AND #4
	#7	#1 OR #2 OR #3 AND #4
Resultados de búsqueda	559	
Referencias incluidas	5	

Reporte de búsqueda electrónica #4		
Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	Cochrane Library	
Plataforma	Wiley	
Fecha de búsqueda	15/02/2021	
Rango de fecha limite	Sin limite	
Restricción del lenguaje	No	
Otros límites	No	
Estrategia de búsqueda	#1	Glycogen Storage Disease Type II
	#2	Pompe
	#3	Acid Alpha Glucosidase Deficiency
	#4	#1 OR #2 OR # 3
Resultados de búsqueda	164	

Referencias incluidas	0
------------------------------	----------

Reporte de búsqueda electrónica #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinicaltrials.gov
Plataforma	Clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	15/02/2021
Rango de fecha limite	Sin limite
Restricción del lenguaje	No
Otros límites	No
Estrategia de búsqueda	#1 Glycogen Storage Disease Type II
	#2 Pompe
	#3 Acid Alpha Glucosidase Deficiency
	#4 #1 OR #2 OR # 3
Resultados de búsqueda	130
Referencias incluidas	0

4 Anexo: Estudios excluidos-motivo

Cita	Motivo Exclusión
Hallgren P, (1974)	La población objeto de estudio no contaba con diagnostico confirmado de Enfermedad de Pompe.

Chestera M, (1983)	La población objeto de estudio no contaba con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Pompe.
Kumliena J, (1988)	No fue posible aplicar las variables de inclusión a toda la población de estudio.
Young S, (2000)	No se identificó ninguna de las variables de inclusión.
Young S, (2003)	No se identificó ninguna de las variables de inclusión.
Umapathysivam K, (2005)	En su metodología no incluyeron la medición de la Glc4 como biomarcador.
Koeberl D, (2007)	La población era muy pequeña por lo que no fue posible identificar todas las variables de inclusión.
Abbott M, (2011)	Su metodología se basaba en la comparación de otras publicaciones Versus el seguimiento de caso de un paciente.
Sluiter W, (2012)	No fue posible aplicar las variables de inclusión a toda la población de estudio.
Messinger Y, (2012)	No se identificó ninguna de las variables de inclusión.

Harvey K, (2013)	Se trataba de un protocolo que describía la estandarización de la prueba para medir la Glc4.
Aryani O, (2014)	La población era muy pequeña por lo que no fue posible identificar todas las variables de inclusión.
Prunty H, (2014)	No se identificó ninguna de las variables de inclusión.
Prunty H, (2014)	Se trataba de un protocolo de proceso
Prunty H, (2014)	Se trataba de un protocolo de proceso
Dasouki M, (2014)	Su diseño es revisión sistemática de la literatura donde se incluyen múltiples estudios impidiendo la identificación de las variables de manera puntual
Farah B, (2014)	No se identificó ninguna de las variables de inclusión
Wang G, (2014)	Los resultados fueron descritos cualitativamente, por lo que no fue posible determinar cuantitativamente las variables planteadas.
Casado M, (2014)	La población era muy pequeña por lo que no fue posible identificar todas las variables de inclusión.

Nilsson M, (2015)	No especificaron la población estudiada y sus criterios de inclusión.
Nam Y, (2015)	La población era muy pequeña por lo que no fue posible identificar todas las variables de inclusión.
Thomazinho P, (2017)	La población era muy pequeña por lo que no fue posible identificar todas las variables de inclusión.
Lin H, (2017)	No fue posible aplicar las variables de inclusión a toda la población de estudio.
Chan E, (2018)	La población era muy pequeña por lo que no fue posible identificar todas las variables de inclusión.
Herberta M, (2019)	La población era muy pequeña por lo que no fue posible identificar todas las variables de inclusión.
Heales S, (2019)	No fue posible aplicar las variables de inclusión a toda la población de estudio.
Fernandez E, (2019)	No fue posible aplicar las variables de inclusión a toda la población de estudio.
Desai A, (2019)	En su metodología aclaran el número de pacientes para cada una de las poblaciones estudiadas, por lo

	que no fue posible identificar las variables de inclusión.
Piras G, (2020)	Se trataba de un protocolo de proceso.
Elmonem M, (2020)	Su diseño es revisión sistemática de la literatura donde se incluyen múltiples estudios impidiendo la identificación de las variables de manera puntual.
Han S, (2020)	No fue posible aplicar las variables de inclusión a toda la población de estudio.
Piraud M, (2020)	En su metodología aclaran el número de pacientes para cada una de las poblaciones estudiadas, por lo que no fue posible identificar las variables de inclusión.
Maatman R, (2020)	En su metodología aclaran el número de pacientes para cada una de las poblaciones estudiadas, por lo que no fue posible identificar las variables de inclusión.
Mendez R, (2021)	No se identificó ninguna de las variables de inclusión.
Molares A, (2021)	Su diseño es revisión sistemática de la literatura donde se incluyen múltiples estudios impidiendo la identificación de las variables de manera puntual.

5 Anexo Resumen estudios incluidos

Young S, (2005)

Métodos	Ensayo clínico que busca emplear los métodos de HPLC- UV y ECI-MS/MS para determinar la utilidad de la Glc4 como biomarcador no invasivo para monitorear la respuesta terapéutica en pacientes con enfermedad de Pompe que reciben TRE.
Participantes	11 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil que participaron en ensayos clínicos de la enzima rhGAA.
Intervenciones	Se recolectaron muestras de orina y plasma al inicio del estudio y en intervalos regulares de 1 o 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego cada 3 semanas durante el primer año de la TRE.
Desenlaces	Los niveles de Glc4 en orina y Hex4 plasmática en los 11 pacientes que recibieron rhGAA TRE se correlacionan bien con su respuesta clínica y en curso. La mayoría de los pacientes

	demostraron una disminución inicial en la primera semana de tratamiento independientemente del resultado. Una disminución de los niveles de Glc4 dentro o cerca del rango normal entre los 3 y 6 meses de tratamiento pueden considerarse un predictor importante de la respuesta clínica.
--	--

Notas	Los niveles de Glc4 no disminuyeron a niveles normales en los pacientes con una respuesta limitada.
--------------	---

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de desgaste: el periodo de monitorización de los niveles de Glc4 en orina y Hex4 plasmática pudo arrojar más información y resultados si se hubiera realizado también tras los 3 meses de TRE. No se presentó la totalidad de los resultados analizados en el estudio.
--	--

Young S, (2009)

Métodos	Ensayo clínico donde se analizaron muestras de orina para Glc4, las cuales se recolectaron a las 0, 4 y 12 semanas y luego a intervalos trimestrales durante 2-3 años de ERT, hasta el final del estudio en junio de 2006. Se evaluó la Glc4 en orina, el glucógeno del músculo esquelético y otras pruebas clínicas y de laboratorio como la CK, AST, ALT.
----------------	---

Participantes	18 pacientes menores de 6 meses con TRE mínimo de 142 semanas. Los criterios de inclusión utilizados fueron, tener una actividad
----------------------	---

	GAA mínima en fibroblastos cutáneos, hipertrofia cardíaca y sin uso ventilador.
Intervenciones	<p>Se evaluó la Glc4 en orina, el glucógeno del músculo esquelético y otras pruebas de laboratorio, al inicio del estudio y a intervalos regulares.</p> <p>El estudio correlacionó la Glc4 urinaria con el contenido de glucógeno muscular y con la respuesta de la función motora al tratamiento durante 2-3 años.</p> <p>Se comparó el valor de Glc4 como biomarcador para monitorizar la eficacia del tratamiento con marcadores enzimáticos séricos de daño muscular.</p>
Desenlaces	Los resultados de este estudio apoyan el uso de Glc4 urinario para el seguimiento de pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil en tratamiento. Se observó correlación entre la Glc4 urinaria y el glucógeno del músculo esquelético en tres momentos diferentes
Notas	Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según su respuesta motora, grupo 1 aquellos con mejor respuesta motora, grupo 2, aquellos que no lograron ganancias motoras medibles y grupo 3 aquellos que no lograron cumplir los hitos motores y por el contrario requirieron de ventilador al final del estudio.
Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de notificación: presentación selectiva de los resultados.

Manwaring V, (2011)

Métodos Estudio de casos y controles donde se desarrolló un método de cromatografía líquida de alta resolución, adaptado de un método de azúcares urinarios establecido, para el análisis de un oligómero de tetraglucosa (Glc4) en la orina.

Participantes Población pediátrica (12), con diagnóstico clínico y exámenes enzimáticos y genéticos, y 21 pacientes sin diagnóstico ni clínica relacionada a la enfermedad de Pompe.

Intervenciones Se analizaron las muestras de orina en papel filtro de 33 pacientes con la finalidad de determinar la Glc4 por medio de cromatografía líquida de alta resolución.

Desenlaces Se presento un método basado en HPLC para la determinación precisa de los niveles de Glc4 en orina. El hallazgo de que la Glc4 solo está ligeramente elevada en comparación con los pacientes con Pompe no tratados, plantea la posibilidad de que las mediciones de Glc4 en orina puedan ser un complemento útil para un servicio de enzimas de diagnóstico.

Notas Este estudio no buscó comparar el comportamiento de la Glc4 en pacientes con Pompe, por el contrario, los tomó como referencia para la detección de este biomarcador.

Sesgo de selección: se encontraron diferencias entre la población estudiada.

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de realización: los factores de exposición se midieron de manera diferente entre los individuos del estudio.
--	--

Young S, (2012)

Métodos	Es un estudio de revisión retrospectivo donde se recopilaban los datos anonimizados de los registros de las pruebas de laboratorio clínico para pacientes evaluados por enfermedad de Pompe en el laboratorio genético bioquímico Duke, entre los años 2006 y 2011.
----------------	---

Participantes	Se analizaron 68 registros de pacientes diagnosticados con la enfermedad de Pompe en diferentes tipos de muestras como, manchas de sangre en papel filtro y cultivo de piel con fibroblastos, con un rango de edad entre los 11 días a los 67 años.
----------------------	---

Intervenciones	Se realizó por medio de estadística descriptiva y coeficiente de correlación de Pearson mediante el software GraphPad Prism1 5.04, se buscaron resultados de CK, mutación de GAA y Glc4.
-----------------------	--

Desenlaces	La Glc4 urinaria tuvo una alta sensibilidad (95%) y especificidad (84%) como biomarcador de diagnóstico de Pompe, demostrado que las concentraciones urinarias de Glc4 se correlacionaron con medidas de acumulación de glucógeno en el músculo cuádriceps en biopsias.
-------------------	---

Notas	No se logró determinar la validez de la Glc4 sin la correlación de la clínica.
--------------	--

Evaluación del riesgo de sesgos	<p>Sesgo de selección: al tomar pacientes de una misma área geográfica, no es factible extrapolarlo a la población general.</p> <p>Sesgo de detección: se puede observar diferencias sistemáticas entre los grupos en la forma en que determinaron los resultados.</p>

Prater S, (2012)

	<p>Estudio de Cohorte transversal.</p> <p>Se revisó los registros médicos relacionados con ENI desde julio de 1999 a junio de 2011.</p> <p>Se controlaron los biomarcadores que son clínicamente relevantes para la ENI, incluida la Glc4 urinaria y la CK, CK-MB, AST y ALT sérica.</p>
Métodos	
Participantes	<p>11 pacientes (8 hombres, 3 mujeres) con los siguientes criterios de inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aparición de síntomas ≤ 6 meses por edad gestacional corregida. 2. Actividad GAA en fibroblastos cutáneos y/o biopsia muscular. 3. La presencia de cardiopatía y sin soporte ventilatorio antes del inicio de TRE. 4. Edad al inicio de la TRE ≤ 6 meses por edad gestacional corregida. 5. Supervivencia de ≥ 5 años.

Intervenciones	Se utilizaron estadísticas descriptivas estándar para describir las características demográficas y clínicas. Los coeficientes de correlación producto-momento de Pearson se calcularon utilizando el software GraphPad Prism 5.
-----------------------	---

Desenlaces	Los valores más bajos de Glc4 se observaron durante los primeros 2 años de ERT, después de lo cual se observaron tendencias crecientes en todos los pacientes excepto en uno.
-------------------	---

Notas	No se realizó un análisis amplio a los resultados obtenidos de las pruebas de laboratorio clínico realizadas.
--------------	---

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de detección: no todas las pruebas de laboratorio clínico se aplicaron la totalidad de pacientes.
--	---

Banugaria S, (2013)

Métodos	Ensayo clínico, basado en tres pacientes con diagnóstico de Pompe infantil que presentaron recaída clínica debido a títulos de anticuerpos IgG anti rh-GAA elevados y sostenidos.
----------------	---

Participantes	3 pacientes con enfermedad de Pompe infantil. Se incluyeron pacientes que cumplieron los criterios para ENI (clásica o atípica) con títulos de anticuerpos IgG anti-rhGAA de
----------------------	--

	<p>≥1: 51.200 en dos ocasiones diferentes en / o más allá de los 6 meses posteriores al inicio de la TRE.</p>
Intervenciones	<p>Se utilizó un régimen basado en bortezomib (Velcade) en combinación con Rituximab, Metotrexato e inmunoglobulina intravenosa.</p>
Desenlaces	<p>Los niveles de Glc4 en orina se correlacionan con la carga global de glucógeno y son útiles para monitorear la respuesta a la TRE. Para los tres pacientes, el aumento en los títulos de anticuerpos se correlacionó con los niveles y el declive clínico. Por el contrario, el aumento de la Glc4 urinaria y la disminución de los títulos de anticuerpos asociados con la inmunomodulación utilizando el régimen basado en bortezomib condujeron a una reducción (aunque de magnitud variable) en los niveles de Glc4 urinaria y a una mejoría clínica.</p>
Notas	<p>Para ser un ensayo clínico el "n" no era significativo, la medición de Glc4 no se realizó con la misma periodicidad a todos los pacientes.</p>
Evaluación del riesgo de sesgos	<p>Sesgo de detección: no se realizaron las pruebas bajo las mismas condiciones a los pacientes.</p>

Kishnani P, (2013)

Métodos	Estudio de corte transversal en el cual se recopilaron datos de ensayos clínicos realizaos entre el año 1999 a 2006 y de los cuadros clínicos de varios pacientes.
Participantes	32 pacientes clasificados en 2 grupos: CRIM positivo y CRIM negativo.
Intervenciones	Se emplearon los métodos de Kaplan-Meier, suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y prueba exacta de Fisher para variables categóricas para el análisis de supervivencia de los datos mediante STATA Versión 9.0.
Desenlaces	No se determinó diferencia entre los valores de Glc4 en la población CRIM- positivo y CRIM negativo, a las 52 semanas de TRE los pacientes CRIM positivos continuaron bajos, sin embargo, los valores del grupo CRIM negativo aumentaron.
Notas	El tamaño de la muestra no era representativo, no se discute los resultados obtenidos sobre el biomarcador Glc4.

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de selección: no se presentó equidad en la distribución de la población a estudiar con respecto a sus características iniciales.
--	--

Bobillo J, (2013)

Métodos	Estudio de casos y controles. Se buscó medir la eficiencia de la cuantificación de la Glc4 como apoyo diagnóstico de la enfermedad de Pompe.
----------------	---

Participantes	Se analizó un grupo control (n=40) constituido por sujetos normales con edades comprendidas entre los 2 meses de edad y los 60 años. El grupo de pacientes Pompe (n=35) estuvo constituido por 7 pacientes con la forma infantil clásica, 2 de presentación infantil no-clásica y 26 pacientes de presentación en la edad adulta.
----------------------	---

Intervenciones	Análisis y cuantificación de Glc4 en muestras de orina mediante cromatografía líquida de alta resolución y posterior elaboración de curvas ROC mediante el Software estadístico IBM SPSS Statistics.
-----------------------	--

Desenlaces	Los niveles de Glc4 en orina se encuentran elevados en los pacientes con enfermedad de Pompe y principalmente en aquellos con presentación infantil, ya que la mayor excreción de Glc4 se presenta en esta población siendo la de mayor gravedad.
-------------------	---

Notas	Se logró analizar otros métodos estadísticos complementarios.
--------------	---

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de realización: no se realizó cegamiento de los participantes.

Banugaria S, (2014)

Métodos	Estudio de Cohorte transversal de análisis retrospectivo de a pacientes con enfermedad de Pompe Infantil con diagnóstico confirmado, <1% de actividad GAA normal, miocardiopatía y menores de 12 meses al inicio de los síntomas.
Participantes	34 lactantes con enfermedad de Pompe, se clasificaron según su reactividad inmunología: 11 pacientes con material inmunológico negativo con reactividad cruzada, 9 pacientes con material inmunológico positivo de alta reactividad cruzada 14 pacientes con material inmunológico con reactividad cruzada de bajo título positivo.
Intervenciones	Los datos de supervivencia se analizaron mediante el método de Kaplan-Meier con valores de P de dos colas generados mediante la prueba de rango logarítmico. Otros valores de P reportados fueron generados por la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas y la prueba exacta de

	Fisher para variables categóricas, así como la prueba de Kruskal Wallis para análisis no paramétrico entre los tres grupos. Los análisis se realizaron con STATA versión 11.0.
--	--

Desenlaces	Al inicio del estudio, no se observaron diferencias significativas en los niveles de Glc4 entre los grupos. A las 52 semanas CN y HTCP aumentaron sustancialmente, mientras que los niveles de Glc4 los pacientes con LTCP permanecieron bajos.
-------------------	---

Notas	Establecer relaciones entre genotipo, fenotipo, estructura de proteínas, inmunogenicidad y resultado clínico para predecir cuales pacientes requerirán terapias inductoras de tolerancia antes del tratamiento con ERT para excluir los tipos de respuestas que sabotean la eficacia.
--------------	---

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de selección: No se evidencia homogeneidad en las variables de inclusión aplicadas a la población estudiada.
--	--

Chien Y, (2015)

Métodos	Estudio con diseño de Corte transversal. Este estudio incluyó a bebés identificados por el programa NBS de Taiwán entre 2005 y 2009.
----------------	--

Participantes	Lactantes diagnosticados por NBS y diferenciados por la presencia de miocardiopatía hipertrófica identificados por electrocardiograma, radiografía y ecocardiograma.
Intervenciones	Las concentraciones de Glc4 se midieron en muestras de orina seca sobre papel filtro mediante espectrometría en tándem.
Desenlaces	Las concentraciones de Glc4 se correlacionaron con el fenotipo al principio del proceso de la enfermedad y los pacientes con IOPD presentaron concentraciones de Glc4 más altas que aquellos con LOPD.
Notas	Se tuvieron en cuenta las pseudodeficiencias de los pacientes.
Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de selección: se resaltó algunas diferencias entre la población seleccionada, como la inclusión de un paciente sin diagnóstico confirmado, pero con antecedentes familiares.

Rairikar M, (2017)

Métodos	Estudio de corte transversal. Todos los pacientes tenían evaluaciones de laboratorio (creatina quinasa (CK), tetrasacárido de glucosa en orina)
----------------	--

	(Glc4) y perfil metabólico completo), evaluación cardiaca (electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma (ECHO))
Participantes	7 pacientes con diagnóstico de Pompe mediante NBS de LOPD con la variante del sitio de empalme c.-32-13T> G en homocigidad o heterocigidad compuesta.
Intervenciones	La extracción de los datos se realizó mediante una revisión retrospectiva de los datos clínicos de los pacientes.
Desenlaces	Los pacientes homocigotos para la variante c.-32-13T> G tenían signos motores más sutiles que los pacientes con la variable heterocigota junto con parámetros normales de Glc4 durante la evaluación.
Notas	Se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo en una cohorte más grande de pacientes con la variante c.-32-13T> G en homocigidad y heterocigidad compuesta diagnosticada mediante NBS.
Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de selección: no todos los pacientes presentaban la variante c.-32-13T> G.

Khan A, (2019)

Métodos	Se realizó un seguimiento longitudinal mediante revisiones anuales, durante un periodo de 1 a 2 años. Se evaluaron entre el periodo de 2013 y 2016.
Participantes	Diecinueve pacientes (8 hombres, 11 mujeres) Pacientes con diagnóstico confirmado mediante análisis de mutación genética de LOPD.
intervenciones	Se realizaron pruebas funcionales y de fuerza muscular, escáneres WBMRI y análisis de laboratorio incluyendo la Glc4 Urinaria. Se utilizó la prueba de Spearman para todas las correlaciones.
Desenlaces	GSGC se correlacionó con la infiltración de grasa en WBMRI, los pacientes pueden presentar niveles normales de Glc4 tanto al inicio como al final del curso de la enfermedad, lo que indica que su confiabilidad es baja para evaluar la progresión de la enfermedad.
Notas	Aunque se miden los valores de Glc4, CK y AST, ALT no se discrimina la información para poder hacer un correcto análisis de la información.
Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de desgaste: datos de resultado incompletos.

Khan A, (2020)	
Métodos	<p>Estudio con diseño de Cohorte, retrospectivo. Seguimiento a largo plazo de hasta 18 años.</p> <p>Se evaluó fisioterapia, fuerza de músculo lingual, pulmonar y exámenes de laboratorio.</p>
Participantes	<p>Población con diagnóstico de Enfermedad de Pompe n= 11 (5 Mujeres y 6 Hombres).</p> <p>Con presentación infantil (n=7) y con presentación en adulto (n=4).</p> <p>Con dosis estándar de TRE, con igual o más de 12 meses de tratamiento.</p> <p>Tolerancia inmunogénica de rh-GAA antes del aumento de la dosis.</p>
Intervenciones	<p>Se observó la evolución con el aumento de la dosis de hasta 40 mg/kg / semana.</p>
Desenlaces	<p>Se determinó que las dosis más altas de la TRE mejoran las condiciones clínicas de los pacientes evaluados mediante fisioterapia, fuerza de musculo lingual, pulmonar y exámenes de laboratorio.</p>
Notas	<p>No tuvieron en cuenta el tipo de mutación de los pacientes diagnosticados, existe variabilidad en el tiempo de inclusión</p>

	de los pacientes, las evaluaciones no se realizaron en los mismos puntos de tiempo establecidos.
--	--

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de selección: se resaltó algunas diferencias entre la población seleccionada, como el grado de discapacidad y el tiempo de inicio a tratamiento.
--	--

Fernández S, (2020)

Métodos	Diseño de Corte transversal. Se realizaron imágenes por resonancia magnética de cuerpo entero (WBMRI), pruebas de función muscular mediante la escala modificada del Medical Research Council (nMRC), evaluación GSGCy Glc4.
----------------	---

Participantes	Se incluyeron 11 pacientes (5 Mujeres y 6 Hombres). Menores de 18 años, con diagnóstico de Pompe confirmado mediante prueba genética. Se excluyeron personas que dependían de ventilación, que no podían mantenerse de pie de forma segura y que necesitaran sedación para WBMRI.
----------------------	--

Intervenciones	Se realizó evaluación de fisioterapia y laboratorio clínico dentro de los 13 meses posteriores a cada exploración de WBMRI.
-----------------------	---

Desenlaces	Se exploró la utilidad WBMRI, comparando la grasa intramuscular con paciente IOPD y LOPD y correlacionándolo con fisioterapia y pruebas de laboratorio
-------------------	--

	mediante la cuantificación de la fracción de grasa de densidad de protones (PDFF).
--	--

Notas	No se evaluó la evolución de la PDFF y Glc4 durante periodos de tratamiento. La PDFF no es específica para pacientes con Pompe.
--------------	---

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de desgaste: no se presentó la totalidad de los resultados analizados en el estudio. Sesgo de selección: se resaltó algunas diferencias entre la población estudiada.
--	--

Chien Y, (2020)

Métodos	Es un estudio observacional multicéntrico retrospectivo para describir los resultados clínicos y bioquímicos a largo plazo de una cohorte de pacientes con IOPD.
----------------	--

Participantes	La población de estudio eran 30 pacientes (17 mujeres, 13 hombres) Se involucró a siete centros y pacientes inscritos nacidos en el periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2019.
----------------------	---

Intervenciones	Se evaluaron hitos motores, función motora, función respiratoria. Los parámetros relacionados con el tratamiento incluyeron dosis / frecuencia de TRE, edad en el momento de cualquier cambio de dosis / frecuencia, la terapia de inducción de la
-----------------------	---

	<p>terapia inmunitaria y el uso de otras formulaciones de rh-GAA.</p> <p>Se recopilaron datos de laboratorio de la mutación GAA, la CK, Glc4 y anticuerpos IgG contra rh-GAA. Las concentraciones urinarias de Glc4 se determinaron mediante MS/MS de UHPLC.</p>
Desenlaces	<p>Los niveles bajos de CK y Glc4 se correlacionaron con una respuesta favorable a la ERT en pacientes con IOPD, aunque la CK puede variar más que la Glc4. La ERT de dosis alta instituida inmediatamente en el cribado neonatal, parece dar el mejor resultado y es necesario un aumento de la dosis, o mejor aún, antes de un aumento en los niveles de biomarcadores.</p>
Notas	<p>Dada la variabilidad clínica clasificaron a los pacientes según su capacidad motora al momento del diagnóstico en caminadores, caminadores débiles y no caminadores.</p>
Evaluación del riesgo de sesgos	<p>Sesgo de selección: ya que no todos los pacientes recibieron el TRE durante los mismos periodos de tiempo.</p> <p>Sesgo de notificación: no queda claro los valores obtenidos de cada prueba estudiada para los pacientes.</p>
Koerbel D, (2020)	
Métodos	<p>Ensayo Clínico de fase I y II doble ciego aleatorizado y controlado con placebo durante 24 semanas con albuterol ER 4 mg en pacientes con LOPD.</p>

Participantes	<p>Se incluyeron 13 pacientes sin embargo solo 12 completaron el estudio. 8 asignados al albuterol, 7 terminaron el estudio (6 mujeres/2 hombre). 5 asignados al placebo, 5 terminaron el estudio (4 mujeres/1 hombre). Los dos grupos eran similares con respecto a la edad, raza, sexo, peso, 6MWT y rendimiento FVC.</p>
Intervenciones	<p>los participantes fueron asignados al azar 2/1 con albuterol ER o placebo y se evaluó su seguridad y eficacia durante 6 semanas a las visitas 24 y 52 con una biopsia muscular en la semana 24.</p>
Desenlaces	<p>El ayudante albuterol podría disminuir el almacenamiento de glucógeno de músculo ya que la Glc4 urinaria se relacionó con dicha acumulación, se evidenció un beneficio al tratamiento con albuterol correspondiente a mayor captación de GAA y mejoría en la función neuromuscular de los pacientes</p>
Notas	<p>No quedan claros los criterios de inclusión en el ensayo.</p>
Evaluación del riesgo de sesgos	<p>Sesgo de selección: no se definen con claridad las variables de inclusión aplicadas a la población estudiada.</p>

Li C, (2021)

Métodos

Estudio de corte transversal retrospectivo en el cual se buscó evaluar el beneficio de iniciar la TRE rápido, en pacientes con material inmunológico de reacción cruzada (CRIM) -enfermedad de Pompe infantil (ENI) negativa, tratados con TRE y tratamiento inmunológico profiláctico.

Participantes

Pacientes con enfermedad de Pompe infantil CRIM negativos, divididos en 2 dos grupos: el primero, pacientes con TRE y con inducción de tolerancia con Rituximab, Metotrexato e IVIG y el segundo grupo, pacientes tratados únicamente con monoterapia TRE.

Intervenciones

Revisión retrospectiva de las historias clínicas, se empleó Kaplan -Meier para análisis los datos de supervivencia general y se compararon las variables continuas mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon / Kruskal-Wallis; adicionalmente se utilizaron pruebas de independencia de chi cuadrado. Lo anterior se realizó en JMP® Pro versión 15.

Desenlaces

Los pacientes con tratamiento temprano presentaron una tendencia a la normalidad de los biomarcadores, lo que sugiere que el inicio temprano del tratamiento puede representar cierta mejoría clínica en los pacientes con enfermedad de Pompe infantil a largo plazo.

Notas	La presentación de los datos para Glc4 podría haberse descrito de manera cuantitativa específica por grupos.
--------------	--

Evaluación del riesgo de sesgos	Sesgo de selección: diferencias clínicas en la población seleccionada.
--	--

Saville J, (2021)

Métodos	Estudio de corte transversal retrospectivo que buscó cuantificar el metabolito Glc4 como biomarcador de respuesta terapéutica.
----------------	--

Participantes	Se tomaron 33 muestras de paciente con diagnóstico molecular de la enfermedad de Pompe. 9 prospectivos y 24 retrospectivos. 8 con presentación infantil, 22 con presentación adulto.
----------------------	--

intervenciones	Se determinó la concentración de Glc4 urinaria mediante el método de cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas en tándem de ionización por electropulverización (LC-ESI-MS / MS) y la actividad de GAA mediante DBS utilizando el sustrato fluorométrico 4-metilumbeliferil- α -D-glucopiranosido.
-----------------------	--

Desenlaces	A pesar de que la Glc4 resulta útil para la confirmación diagnóstica de la enfermedad de Pompe, aún se requiere mayor investigación para confirmar su utilidad en la monitorización de TRE.
Notas	Se tuvo en cuenta el perfil genético al inicio del estudio, pero no se mostró su relevancia en los análisis y conclusiones.
Evaluación del riesgo de sesgos	<p>Sesgo de detección: los exámenes de laboratorio clínico empleados no fueron aplicados a la totalidad de los pacientes.</p> <p>Sesgo de selección: la población seleccionada no contaba con actividad de GAA similar entre sí.</p>

BIBLIOGRAFIA

1. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):928–42.
2. MINSAL 2018. EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE Condición de Salud : Enfermedad de Pompe Tecnología Sanitaria Evaluada : Alglucosidasa Alfa para la deficiencia de Maltasa Ácida o Glucogenosis Tipo II o Enfermedad de Pompe Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y T.
3. Moreno-Medinilla E, Berzosa-López R, Dolores Mora-Ramírez M, Blasco-Alonso J, Martínez-Antón J. Variabilidad en la presentación clínica de la enfermedad de pompe infantil: Presentación de dos casos y respuesta al tratamiento con enzima recombinante humana. *Rev Neurol*. 2014;59(11):503–7.
4. Barba-Romero MA, Barrot E, Bautista-Lorite J, Gutiérrez-Rivas E, Illa I, Jiménez LM, et al. Guía clínica de la enfermedad de pompe de inicio tardío. *Rev Neurol*. 2012;54(8):497–507.
5. Bravo-Oro A, de la Fuente-Cortez B, Molina-García A, Romero-Díaz V, Rodríguez-Leyva I, Esmer-Sánchez MC, et al. [Diagnosis and treatment of Pompe disease]. | Diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Pompe.

Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2013;51(5). Available from:
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84908393119&partnerID=MN8TOARS>

6. Zhang XT, Ren WD. Research advances in the diagnosis and treatment of Pompe disease. *Chinese J Contemp Pediatr*. 2018;20(7):588–93.
7. Ridaura-Sanz, Cecilia; de León-Bojorge, Beatriz; Belmont-Martínez, Leticia; Vela-Amieva M. Enfermedad de Pompe forma infantil (glucogenosis tipo II). Informe de dos casos en niños mexicanos descubiertos por autopsia. *Acta Pediátrica México*. 2009;30(3):142–7.
8. Bobillo Lobato J, Durán Parejo P, Tejero Díez P, Jiménez Jiménez LM. Glucosa tetrasacárido como biomarcador diagnóstico de la enfermedad de Pompe: Estudio en 35 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(3):106–10.
9. de León-Ojeda NE, Seiglie-Díaz F, García-García A, Tápanes-Daumy H, Cañizares CV, Sánchez TA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Rev Cubana Pediatr*. 2016;88(3):375–87.
10. Bobillo Lobato J, Jiménez Hidalgo M, Jiménez Jiménez L. Biomarkers in Lysosomal Storage Diseases. *Diseases*. 2016;4(4):40.
11. Carretero Colomer M. Enfermedad de Pompe: nuevas perspectivas terapéuticas. *Offarm Farm y Soc*. 2007;26(11):84–6.
12. Richard E, Douillard-Guilloux G, Caillaud C. New insights into therapeutic options for Pompe disease. *IUBMB Life*. 2011;63(11):979–86.
13. Hobson-Webb LD, DeArmev S, Kishnani PS. The clinical and electrodiagnostic characteristics of Pompe disease with post-enzyme replacement therapy findings. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2011;122(11):2312–7. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.016>

14. Dasouki M, Jawdat O, Almadhoun O, Pasnoor M, McVey AL, Abuzinadah A, et al. Pompe disease: Literature review and case series. *Neurol Clin* [Internet]. 2014;32(3):751–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.010>
15. Hospital Maternoinfantil U de B. Enfermedad de pompe o glucogenosis tipo II. *Guía Metabólica*. 2015;4.
16. Piraud M, Pettazzoni M, de Antonio M, Vianey-Saban C, Froissart R, Chabrol B, et al. Urine glucose tetrasaccharide: A good biomarker for glycogenoses type II and III? A study of the French cohort. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2020;23(March):100583. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100583>
17. Alonso-Pérez J, Segovia S, Domínguez-González C, Olivé M, Mendoza Grimón MD, Fernández-Torrón R, et al. Spanish Pompe registry: Baseline characteristics of first 49 patients with adult onset of Pompe disease. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(3):80–5.
18. Katzin LW, Amato AA. Pompe disease: A review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2008;9(4):421–31.
19. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: Early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2013;54(4):219–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.03.009>
20. van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Merkies IS. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2013;23(3):256–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.024>

21. Aerts JMFG, Kallemeijn WW, Wegdam W, Joao Ferraz M, Van Breemen MJ, Dekker N, et al. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: Proteins, lipids, and inhiobodies. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):605–19.
22. Manwaring V, Prunty H, Bainbridge K, Burke D, Finnegan N, Franses R, et al. Urine analysis of glucose tetrasaccharide by HPLC; A useful marker for the investigation of patients with Pompe and other glycogen storage diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(2):311–6.
23. Young SP, Piraud M, Goldstein JL, Zhang H, Rehder C, Laforet P, et al. Assessing disease severity in Pompe disease: The roles of a urinary glucose tetrasaccharide biomarker and imaging techniques. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2012;160 C(1):50–8.
24. Philip L P, Keith H, J C, Colleen L M, Yuezhou Y, Donald T. Baseline Urinary Glucose Tetrasaccharide Concentrations in Patients with Infantile- and Late-Onset Pompe Disease Identified by Newborn Screening. *JIMD Rep*. 2012;4:113–6.
25. Kemper AR, Hwu WL, Lloyd-Puryear M, Kishnani PS. Newborn screening for pompe disease: Synthesis of the evidence and development of screening recommendations. *Pediatrics*. 2007;120(5).
26. Kishnani PS, Beckemeyer AA, Mendelsohn NJ. The new era of Pompe disease: Advances in the detection, understanding of the phenotypic spectrum, pathophysiology, and management. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2012;160 C(1):1–7.
27. Cousens LP, Mingozi F, Marel S Van Der, Su Y, Garman R, Ferreira V, et al. Teaching tolerance: New approaches to enzyme replacement therapy for pompe disease. *Hum Vaccines Immunother*. 2012;8(10):1459–64.
28. Do H V., Khanna R, Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: an

industry perspective. *Ann Transl Med.* 2019;7(13):291–291.

29. Sluiter W, Van Den Bosch JC, Goudriaan DA, Van Gelder CM, De Vries JM, Huijmans JGM, et al. Rapid ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for a characteristic glycogen-derived tetrasaccharide in pompe disease and other glycogen storage diseases. *Clin Chem.* 2012;58(7):1139–47.
30. An Y, Young SP, Kishnani PS, Millington DS, Amalfitano A, Corz D, et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2005;85(4):247–54.
31. Chien YH, Tsai WH, Chang CL, Chiu PC, Chou YY, Tsai FJ, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: Evidence from real-world experiences. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2020;23(April):100591. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100591>
32. Pollissard L, DasMahapatra P, Baranowski E, Haack KA, Zhou T, Thibault N, et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: Lessons learned from infantile Pompe. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(March 2010):S111.
33. Li C, Desai AK, Gupta P, Dempsey K, Bhambhani V, Hopkin RJ, et al. Transforming the clinical outcome in CRIM-negative infantile Pompe disease identified via newborn screening: the benefits of early treatment with enzyme replacement therapy and immune tolerance induction. *Genet Med* [Internet]. 2021;23(5):845–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-020-01080-y>
34. Saville JT, Fuller M. Experience with the urinary tetrasaccharide metabolite

for pompe disease in the diagnostic laboratory. *Metabolites*. 2021;11(7).

35. Prater SN, Banugaria SG, Dearmey SM, Botha EG, Stege EM, Case LE, et al. The emerging phenotype of long-term survivors with infantile Pompe disease. Vol. 14, *Genetics in Medicine*. 2012. p. 800–10.
36. Mugdha V. Rairikar, MBBS, DCH1,*, Laura E. Case, DPT, PCS3,*, Lauren A. Bailey, MS, CGC1, Zoheb B. Kazi, MBBS1, Ankit K. Desai, MBBS1, Kathryn L. Berrier, MS, CGC1, Julie Coats, MPT, C/NDT2, Rachel Gandy, DPT, PCS2, Rebecca Quinones, DPT, PCS2, and Priya M. HHS Public Access Author manuscript *Mol Genet Metab*. Author manuscript; available in PMC 2018 November 01. Published in final edited form as: *Mol Genet Metab*. 2017 November ; 122(3): 99–107. doi:10.1016/j.ymgme.2017.09.008. Insight into the phenotype of i. *Physiol Behav*. 2017;176(12):139–48.
37. Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmey S, Jones H, Crisp K, et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. *Genet Med*. 2020;22(5):898–907.