



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Caracterización clínica y funcional de los pacientes con Enfermedad de Pompe en Colombia

Diana Natalia Andrea Botia Valderrama

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
Bogotá, Colombia
2016

Caracterización clínica y funcional de los pacientes con Enfermedad de Pompe en Colombia

Diana Natalia Andrea Botia Valderrama

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Directora:

Dra. Doris Valencia Valencia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
Bogotá, Colombia

2016

“Lo que somos hoy proviene de nuestros pensamientos de ayer, y nuestros pensamientos de hoy construirán nuestra vida mañana. Nuestra vida es la creación de nuestros pensamientos”

Anónimo.

Agradecimientos

A Dios por darme fortaleza cuando más lo he necesitado. A mi familia porque es el motor de mi vida. A mis profesores por enseñarme no sólo lecciones académicas sino también lecciones de vida. A mis compañeros por la amistad y el apoyo que me han brindado.

Contenido

Resumen

Lista de tablas

Introducción

1. Pregunta de Investigación y Justificación

1.1 Pregunta de Investigación

1.2 Justificación.....16

2.Objetivos

2.1 Objetivo General

2.2 Objetivos específicos

3. Marco Teórico...

3.1 Epidemiología.....18

3.2 Patogénesis.....18

3.3 Clasificación.....18

3.4 Diagnóstico molecular y enzimático.....19

3.5 Terapia de reemplazo enzimático.....20

3.6 Pruebas clínicas.....21

3.6.1 Pruebas funcionales.....21

3.6.2 Medida de la función motora para las enfermedades neuromusculares.....25

3.6.3 Medición clínica de la escoliosis.....26

3.6.4 Estado respiratorio.....27

3.6.5 Desempeño Muscular.....27

4. Métodos

4.1 Tipo de estudio.....29

4.2 Población de estudio.....29

4.3 Criterios de Inclusión.....29

4.4 Criterios de Exclusión.....29

4.5 Variables a estudio.....30

4.5.1 Variables Sociodemográficas.....30

4.5.2 Variables clínicas.....30

4.5 Análisis estadístico.....31

4.6 Consideraciones éticas.....32

5. Resultados.....33

6. Conclusiones y Recomendaciones

6.1 Conclusiones.....37

6.2 Recomendaciones.....38

Bibliografía.....

Resumen

La enfermedad de Pompe es una patología neuromuscular hereditaria rara caracterizada por la deficiencia de la enzima alfa glucosidasa ácida lo que lleva a un depósito de glucógeno en numerosos tejidos principalmente en el tejido muscular. El propósito de este trabajo es caracterizar clínica y funcionalmente a los pacientes con enfermedad de Pompe en Colombia. Este estudio fue descriptivo observacional no experimental, de corte transversal. Se evaluaron 12 pacientes con edades entre los 14 a 49 años de diferentes zonas del país. El 66% es masculino. El 58% vive en un área rural. El 66% tiene estudios de bachillerato completo y Universitario. La edad de diagnóstico se encontró en 28,4 años (rango 14-47 años) con una edad de aparición de los síntomas de 18,5 años (rango 4-30). El tiempo que se tardó en diagnosticar a los pacientes desde el inicio del cuadro clínico fue de 10 años (rango 4-22). En el test de marcha en 6 minutos el promedio de distancia recorrida fue de 396,89 metros (rango 210 a 570) que corresponde a un 54,67% de la distancia esperada para estos pacientes (rango 29-78 %). El puntaje total de la escala de la medida de la función motora se encontró con un valor de 62,4 (rango 21-96) que corresponde a un porcentaje total de 64,9% los valores de la dinamometría fueron muy bajos si se comparan con los valores de referencia. La dinamometría de mano fue la excepción, sólo un paciente obtuvo una medida de 0.5 N para ambas manos, los demás se encontraban en el rango de 18 a 40 N. En las mediciones de la escoliometría, 10 pacientes presentaron una inclinación anormal del hombro, hubo una paciente con todos valores anormales y cuatro pacientes evidenciaron hiperlordosis lumbar. En conclusión lo encontrado en los pacientes del estudio con respecto a la población general, es que en las diversas pruebas que se aplicaron se evidenciaron alteraciones. Los pacientes con enfermedad de Pompe requieren una intervención multidisciplinaria, el curso progresivo de la enfermedad hace que ellos se deterioren sino tienen ninguna intervención en rehabilitación.

Palabras clave: Enfermedad de Pompe, Colombia, Funcionalidad, Rehabilitación.

Abstract

Introduction: Pompe disease is a rare neuromuscular pathology which is characterized as the deficiency of acid alpha-glucosidase enzyme. This disorder leads to an glycogen storage disorder in which glycogen had accumulated in various tissues, especially in the muscular tissue. Aim: The aim of this research is to determine the socio-demographical and clinical variables of the patients with Pompe disease in Colombia. Methods and results: The study was a descriptive, no-experimental observational, cross-sectional study. We evaluated 12 patients aged between 14 and 49 years old from different cities. 66% are male patients. 58% are from rural areas. 66% has completed high school and university studies. The mean age they were diagnosed is 28,4 years old (14-47y), the mean onset age of the symptoms were 18,5 years old (4-30 y). The delayed diagnosed time since the onset of the symptoms was 10 years (4 – 22). In the walking test in 6 minutes, the mean distance was 396,6 meters (210 – 570). The mean total score of the motor function measure scale was 62,4 (21-96) which corresponds with a total percentage of 64.9%. The dynamometry values were low if they compare with the reference values. Although the hand-grip dynamometry was the exception, just one patient scored 0.5 N for both hands, and the rest of the patients score between 18 to 40 N. In the Scoliometer measurements, 10 patients had an anormal shoulder tilt, one patient had abnormality in all the values measured, four patients evidence lumbar hyperlordosis. In conclusion, in the different applied test all the patients had alterations compared to the general population. Patients with Pompe disease requieres multidisciplinary interventions, its progressive course deteriorate the patients if there aren't rehabilitative treatments.

Keywords: Pompe disease, Glycogen Storage Disease Type II, Rehabilitation, Colombia

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1. Valores de la prueba caminar/correr 10 metros en personas sanas	23
Tabla 3-2 Promedio por rangos de edad del test sentarse y pararse 5 veces	25
Tabla 3-3 Promedios de fuerza muscular en Newtons según acción muscular.....	27
Tabla 3- 4 Promedio fuerza muscular en Newtons de acuerdo a edad y género	38
Tabla 5-1. Características de la población	33
Tabla 5-2. Resultados test de Marcha 6 minutos	34
Tabla 5-3 Resultados de la escala de la medida de la función motora	34
Tabla 5-4. Valores promedio de las mediciones de la Escoliometría	36

Introducción

La enfermedad de Pompe es una patología neuromuscular autosómica recesiva rara, progresiva y frecuentemente fatal. Se estima que la prevalencia de la enfermedad es de 1/40.000, para la forma infantil se calcula en 1/138.000 y para la tardía de 1/57.000 (1). Se caracteriza por la acumulación de glucógeno en muchos tejidos, la cual es más notoria en el músculo esquelético, el corazón y el músculo liso. Dicha acumulación es generada por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa glucosidasa ácida. La presentación clínica de esta entidad varía desde una *forma infantil o de inicio temprano* caracterizada por cardiomiopatía hipertrófica, hepatomegalia, debilidad muscular, hipotonía y muerte originada por falla cardiorrespiratoria en el primer año de vida, hasta la *forma de inicio tardío* caracterizada por una miopatía lentamente progresiva involucrando predominantemente músculos esqueléticos, que puede presentarse tan tarde como entre la segunda y sexta décadas de la vida (2).

El tratamiento específico es con la enzima exógena recombinante alfa glucosidasa acida, que reemplaza la enzima ausente o deficiente. Se ha evidenciado que el inicio precoz del tratamiento, para la forma tardía, muestra una mejor respuesta de los músculos esqueléticos por una disminución uniforme de los depósitos de glucógeno, a diferencia de la respuesta del músculo cuando la terapia se inicia tardíamente en la que la disminución es irregular. (3)

Debido al importante compromiso en la funcionalidad e independencia que produce la enfermedad de Pompe, la intervención de rehabilitación debe ser temprana (1). Un adecuado proceso de rehabilitación integra las áreas física y cardiopulmonar que darán al paciente con enfermedad de Pompe mejoría en su calidad de vida, prolongando su independencia y para tal efecto se debe contar con un equipo interdisciplinario que incluya, entre otras, las áreas de terapia física, nutrición, psicología y terapia respiratoria; equipo que debe ser supervisado y coordinado por un especialista en medicina física y rehabilitación.

En estos pacientes es necesario realizar una valoración del compromiso funcional y el efecto sobre las actividades básicas cotidianas (ABC) y la actividades de la vida diaria (AVD), teniendo en cuenta el nivel de independencia y hacer énfasis en las condiciones

músculo-esqueléticas, evaluando la postura, las desviaciones de la columna, la fuerza muscular, la condición cardioprespiratoria y la capacidad funcional submáxima. (1)

1. Pregunta de Investigación y Justificación

1.1 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas y las limitaciones funcionales de los pacientes con enfermedad de Pompe en Colombia?

1.2 Justificación

Las enfermedades de baja prevalencia como la enfermedad de Pompe hace que no exista una amplia experiencia en la caracterización y manejo de pacientes con este trastorno, y se podría llegar a subestimar la severidad de los problemas físicos, pulmonares y de la calidad de vida, con retrasos en el tratamiento y en el seguimiento. La enfermedad de Pompe es una patología neuromuscular rara y en Colombia no existen estudios que demuestren cual es la funcionalidad de estos pacientes ni hay datos sobre sus características demográficas o sociales. El conocer lo anterior sentará las bases para el desarrollo de un programa de rehabilitación para estos pacientes. Esta investigación tiene como propósito determinar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad de Pompe en Colombia.

2.Objetivos

2.1 Objetivo General

Caracterizar clínicamente a los pacientes con enfermedad de Pompe en Colombia

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar las características socio demográficas de la población a estudio.
- Identificar las alteraciones clínicas de estos pacientes por medio de la escala de la medición de la función motora, y pruebas clínicas cronometradas
- Especificar recomendaciones en el manejo de la rehabilitación de pacientes con enfermedad de Pompe

3. Marco Teórico

La enfermedad de Pompe es un trastorno recesivo autosómico causado por la deficiencia de la enzima alfa glucosa ácida que hidroliza el glucógeno lisosomal. Se caracteriza por ser progresiva y es usualmente fatal, especialmente cuando es de inicio temprano. Es la única enfermedad de depósito de glucógeno que es también enfermedad de depósito lisosomal (3). Este depósito lleva a un almacenamiento en numerosos tejidos de los cuales se afectan de forma predominante en el músculo esquelético cardíaco y liso afectando su funcionalidad (2)

3.1 Epidemiología

Se ha reportado que la frecuencia de la enfermedad a nivel mundial en todas las formas es de 1 en 40000. Para la forma infantil se calcula en 1 en 138.000 y para la tardía de 1 en 57.000 (1). En la población taiwanesa y holandesa se ha reportado una frecuencia en la enfermedad de inicio infantil que varía entre 1 en 33000 hasta 1 en 138000 respectivamente. (24)

3.2 Patogénesis

En la enfermedad de Pompe se conoce que existe acumulación de glucógeno cuando la tasa de importación de glucógeno excede a la tasa de degradación del mismo. Por lo tanto los lisosomas permanecen saturados de glucógeno, crecen de tamaño, hay fusión de lisosomas y hasta formación de más de estos organelos celulares. Los lisosomas que están en la periferia de las fibras musculares, se ven también entre los filamentos contráctiles dificultando la contracción y causando la ruptura de las fibras musculares. En casos severos puede observarse lagos de glucógeno citoplasmático en las fibras dañadas. Sin posibilidad de reparo de la fibra, se forma tejido cicatricial. (2,3)

3. 3 Clasificación

Han existido varias clasificaciones para la enfermedad de Pompe, en general se prefiere clasificar los pacientes de acuerdo a la edad actual en el momento del diagnóstico junto con la descripción de la edad de inicio de los síntomas, por ejemplo, un infante con la enfermedad clásica de inicio infantil, un niño con enfermedad de inicio en la infancia, un adulto con inicio de los síntomas durante la infancia temprana o en la adultez. Precisar la información del curso clínico es necesario para una clasificación adecuada y establecer su pronóstico. (2)

Forma clásica infantil

Los síntomas inician al mes o mes y medio de vida, y su expectativa de vida es de 6 a 8 meses. Se ha reportado que el paciente con mayor supervivencia en este fenotipo fue de 2.9 años. Lo más característico de esta forma clásica es una hipertrofia cardíaca masiva y una pérdida rápidamente progresiva de la función muscular y los principales hitos del neurodesarrollo no se logran.

Forma no clásica infantil

Estos pacientes tienen un compromiso cardíaco moderado pero los síntomas principales son la debilidad muscular y las infecciones pulmonares seguida de la insuficiencia respiratoria que puede llegar a ser fatal. Usualmente son diagnosticados durante el primer año de vida en donde se puede observar o un deterioro rápido o más bien lento

Forma juvenil y adulta

No hay criterios otros criterios para definir estos subtipos de forma separada salvo la edad del paciente y la edad de inicio de los síntomas. Todos tendrán problemas para la marcha a medida que la enfermedad progresa, en varios estudios determinaron que un 44% usa silla de ruedas y un 45% tienen algún tipo de soporte ventilatorio.

3.4 Diagnóstico molecular y enzimático

La Alfa glucosa ácida pertenece a la familia de 31 hidrolasas. El gen de la alfa glucosidasa ácida contiene 19 exones en 20 kB del DNA genómico. El locus es polimórfico con 36 cambios de bases que no son patogénicas. Se ha identificado por lo menos más de 100 mutaciones patogénicas. El genotipo y el fenotipo en la enfermedad de Pompe en general se ha correlacionado bien. Cualquier combinación de dos alelos que lleven mutaciones de delección se asocia con el fenotipo clásico infantil. La mutación -13T>G predispone a padecer la forma no clásica. (2,6)

Los diferentes niveles de actividad residual de la enzima alfa glucosidasa ácida en los diferentes subtipos de esta enfermedad se han estado investigando desde 1977. Actualmente se ha visto que el ensayo de esta enzima en leucocitos no es un método diagnóstico confiable. Este método requiere el uso de anticuerpos para que específicamente extraigan la enzima lisosomal y el uso de glucógeno como un sustrato natural. Pero se debe tener precaución al usar este tipo de sustrato porque por lo menos en los caucásicos 1 de cada 16 es portador del alelo GAA2 que codifica una isoenzima de la alfa glucosidasa ácida con actividad reducida para el glucógeno sin causar el depósito lisosomal de glucógeno. (6)

Para los estudios de la enzima alfa glucosidasa ácida en gotas de sangre seca recolectadas en papel filtro se requieren cuatro gotas de sangre depositadas en tarjetas recolectoras. En el resultado se tiene en cuenta los efectos que genera el inhibidor sobre las isoformas presentes en la muestra, en relación con la actividad total de la enzima. Se ha establecido un primer rango de normalidad con un porcentaje de inhibición menor que 85 y una relación entre la enzima neutra e inhibida menor que 15. Los pacientes diagnosticados hasta la fecha en Colombia y Latinoamérica por el Centro de Investigación en Bioquímica de la Universidad de Los Andes, han arrojado un porcentaje de inhibición menor que 86% y relación entre la alfa glucosidasa ácida neutra y la alfa glucosidasa inhibida mayor que 18. (1)

3.5 Terapia de reemplazo enzimático

En 1979 se realizaron los primeros ensayos con la terapia de reemplazo enzimático con una enzima derivada de la placenta pero presentó problemas de inmunogenicidad y la cantidad de enzima purificada era muy escasa. Cuando en el año 1990 se desarrolló la

tecnología molecular recombinante se continuaron con los ensayos. Posteriormente en el año 2006 la terapia específica con la enzima exógena recombinante alfa glucosidasa ácida, fue finalmente desarrollada (Myozyme, Genzyme Corporation) y aprobada por la administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (6). El tratamiento con alfa glucosidasa ácida se debe realizar cada 15 días y la dosis recomendada es de 20 mg/kg (1,6)

3.6 Pruebas clínicas

Cuando se evalúa a un paciente con enfermedad neuromuscular, se tienen que tener en cuenta pruebas y estudios iniciales para establecer el desempeño muscular, el compromiso respiratorio y el estado funcional, para determinar los objetivos de la rehabilitación física y cardiopulmonar de estos pacientes. A continuación se describen las pruebas clínicas que se pueden realizar en este tipo de patologías.

3.6.1 Pruebas funcionales cronometradas

- TEST DE MARCHA EN 6 MINUTOS

Esta prueba evalúa la capacidad para realizar ejercicio físico, midiendo la distancia máxima que puede caminar durante 6 minutos. Es una prueba sub-máxima, provoca estrés fisiológico en los sistemas cardiorrespiratorio y muscular en condiciones aeróbicas. Además es un buen indicador de la capacidad para realizar ejercicio.

Este test se ha utilizado en diferentes patologías debido a la confiabilidad de esta prueba. La diferencia mínima clínicamente importante, que se define como el cambio mínimo más importante desde la perspectiva del paciente (4), no se ha determinado específicamente para la enfermedad de Pompe pero se podría equiparar a lo establecido en la enfermedad de Duchenne. En un estudio (5) se determinó en 28.5 metros para ésta patología. También se estableció que la confiabilidad test-retest es excelente (ICC 0,92).

En una revisión sistemática se ha descrito que en pacientes con enfermedad de Pompe en tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático, el 77,9% mejoraron en la distancia recorrida (con un rango entre 10 metros a 149 metros), el 8,2% se estabilizaron y el 13,9% empeoraron. Aunque los datos no mostraron una clara correlación entre una mayor duración del tratamiento y una óptima mejoría en la funcionalidad motora. (6)

Respecto a los valores de referencia en el año 2007 Geiger determinó valores de normalidad en una población de 456 niños sanos caucásicos según edad y sexo entre 3 y 18 años, logrando estandarizar la distancia caminada desde temprana edad. En este estudio se destaca una diferencia entre géneros donde los varones caminan una mayor distancia que las niñas (7).

Esta prueba ha demostrado tener diferencias significativas dependiendo de la longitud de la pista que se use. Si los pacientes caminan en una pista de 10 metros de longitud, esto resultará en que se recorrerá una distancia menor que cuando caminan en una pista de 50 metros, por lo que es importante estandarizar el área dónde se realiza el test (8). En las guías de la Sociedad Americana del Tórax, se recomienda que se utilice una pista de 30 metros marcando cada 3 metros y los giros que se realicen deben ser señalizados con un cono (9).

- PRUEBA DE CAMINAR/CORRER 10 METROS

Este test fue inicialmente diseñado en el año 2010 y nuevamente fue revisada en el 2013. La prueba mide la velocidad de la marcha en metros por segundo. Se instruye al paciente a caminar una distancia de 10 metros y se mide el tiempo que toma culminar el test. La prueba se realiza a la velocidad habitual que tenga el paciente al caminar y/o a la velocidad más rápida que pueda hacer el paciente durante el examen. La distancia recorrida en metros es dividida en el tiempo que se registró en segundos, los cuales medirán la velocidad del paciente. Se repite tres veces y se toma el mejor valor. También se ha mencionado que hay valor clínico en tomar los registros tanto de la velocidad usual como los de la velocidad máxima (10). La diferencia mínima clínicamente importante y la confiabilidad del test-retest de esta prueba no se ha descrito para enfermedad de Pompe, sin embargo en un estudio se han determinado para otra patología neuromuscular, la enfermedad de Duchenne, describiendo una confiabilidad del test excelente (ICC 0.85) con una diferencia mínima clínicamente importante de 2.3 m/s (5), que se podría aplicar para la enfermedad de Pompe. En el año 1997 (Bohannon et al) registraron valores de esta prueba en 230 personas sanas con edades entre 20 a 79 años. 10. Los resultados se encuentran en la tabla 3-1.

Tabla 3- 1. Valores de la prueba caminar/correr 10 metros en personas sanas

Edad (años)	Hombre		Mujer	
	Usual (m/s)	Rápido (m/s)	Usual (m/s)	Rápido (m/s)
20 años	1.39	2.53	1.41	2.47
30 años	1.46	2.45	1.42	2.34
40 años	1.46	2.46	1.39	2.12
50 años	1.39	2.07	1.40	2.01
60 años	1.36	1.93	1.30	1.77
70 años	1.33	2.08	1.27	1.74

- TEST DE SUPINO A BIPEDO

Esta prueba mide la cantidad de tiempo que toma a una persona pararse desde la posición supina en una camilla, no desde el piso. Tiene como ventajas que es rápida y fácil de realizar aunque en el momento aún no se ha publicado un protocolo estandarizado para este examen. Tampoco se ha determinado una diferencia mínima clínicamente importante para otras patologías neuromusculares además de la enfermedad de Duchenne, pero ésta podría ajustarse para la enfermedad de Pompe teniendo en cuenta que es también una enfermedad neuromuscular. Se ha encontrado que esta diferencia es de 3,7 segundos con una confiabilidad test-retest excelente (ICC 0.87) (5).

- SUBIR / BAJAR 4 ESCALERAS

En esta prueba se puede observar como el paciente sube y baja escaleras (por ejemplo si requiere dispositivos de ayuda, si baja un pie a la vez o si requiere apoyarse en la barra) y se mide el tiempo en que demora en subir y en bajar escaleras. En un estudio se identificó el tiempo en que se demoraban en ejecutar esta prueba personas sanas con edades entre los 8 a 14 años. Se identificó una media de 8.1 segundos, con un rango entre 6,3 a 12,6 segundos y un promedio de 0.58 segundos por paso. Se encontró una confiabilidad test-retest excelente ICC 0.94 (12). Hay que tener en cuenta que en caso que el paciente no sea capaz de realizarlo siempre se debe anotar.

La diferencia mínima clínicamente importante de esta prueba de 2,1 segundos para subir escaleras con una confiabilidad test-retest excelente (ICC 0.91) para subir escaleras y con un ICC 0.83 para bajar escaleras (5). Estos datos se han validado para pacientes con enfermedad de Duchenne, sin embargo se pueden tener en cuenta para utilizarlos en pacientes con enfermedad de Pompe.

- TEST UP AND GO

Originalmente este test se diseñó para evaluar el balance dinámico en adultos mayores durante la realización de una tarea que involucra una situación crítica para presentar caídas, pero también ha demostrado gran utilidad en pacientes más jóvenes. Esta prueba mide el tiempo invertido desde que el paciente (que está sentado) se separa de la silla, recorre tres metros y se devuelve, hasta el momento en que se vuelve a sentar en la misma silla de la que se paró inicialmente (13). En un estudio realizado en personas sanas entre los 8 a 14 años se encontró una media de 5.2 segundos para esta prueba, con un rango de 4.4 a 6.7 segundos y también se ha demostrado una confiabilidad excelente del test (ICC 0.99) (12). Aún no se ha descrito la diferencia mínima clínicamente importante de este test para enfermedad de Pompe.

- SENTARSE Y PARARSE 5 VECES

Es un test que mide la fuerza muscular funcional de los miembros inferiores. En esta prueba, el paciente está sentado con los brazos cruzados en el pecho y la espalda contra el respaldo de la silla. Ésta no debe estar asegurada contra la pared u otro objeto. Se le pide al paciente que se pare y se siente 5 veces. El tiempo se cuenta desde que se ordena al paciente comenzar y se finaliza cuando el paciente se haya sentado por completo. En el año 2011 Wang et al realizaron un estudio con 170 niños, de los cuales 108 presentaban diplejía espástica y 62 niños tenían un desarrollo normal, se determinó que el cambio mínimo detectable de la prueba es de 0.11 y la confiabilidad test-rest (ICC 0.99) es excelente (ICC 0.90) (14). Para determinar el tiempo promedio en la ejecución de esta prueba según la edad se realizó un estudio que determinó también el tiempo mínimo y máximo (15). En la tabla 3-2 se observan los resultados.

Tabla 3-2 Promedio por rangos de edad del test sentarse y pararse 5 veces

Rangos de Edad Años (n)	Promedio \pm SD (seg)	Mínimo- Máximo (seg)
19-49 (39)	6.2 \pm 1.3	4.1 – 11.5
50-59 (15)	7.1 \pm 1.5	4.4 – 9.1
60-69 (18)	8.1 \pm 3.1	4.0 – 15.1
70-79 (16)	10.0 \pm 3.1	4.5 – 15.5
80-89 (6)	10.6 \pm 3.4	3.8 -16-0

3.6.2 Medida de la función motora para las enfermedades neuromusculares

Es una herramienta clínica adaptada a las enfermedades neuromusculares permitiendo evaluar las habilidades motoras de los pacientes. Además permite seguir la evolución motora de personas afectadas con algún grado de severidad de la enfermedad neuromuscular que estén padeciendo. El estudio de validación de definitiva de la MFM se desarrolló entre mayo 2002 y marzo 2003. En ella fueron valorados 303 personas entre 6 y 60 años que tenían diversas patologías: distrofia muscular progresiva de Duchenne y de Becker, miopatía fascio-escápulo-humeral, miopatía de cinturas, distrofia muscular congénita, miopatía congénita, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal infantil, y neuropatía sensitivo-motora hereditaria. (16)

Las dimensiones que evalúa esta herramienta son tres: D1 que corresponde a bipedestación y transferencias, D2 que corresponde a motricidad axial y proximal y D3 a la motricidad distal. Los ítems numerados desde el 1 al 32 están ordenados en una secuencia lógica de paso. En niños menores a 6 años se usa una modificación de esta escala en la que se evalúan 20 de éstos ítems (17). El paciente es evaluado en decúbito, sedente y bípedo. Cada ítem se califica en una escala de 0 a 3. En el manual de esta escala se describe ésta puntuación de la siguiente forma: 0: no puede iniciar la tarea o la posición de inicio no puede ser mantenida, 1: inicia el ejercicio, 2: realiza incompletamente el movimiento o lo realiza completamente pero de forma y 3: realiza completamente el ejercicio con un movimiento es controlado y realizado a velocidad constante. (16)

Las puntuaciones se expresan en porcentajes en relación a la puntuación máxima. La puntuación para cada dimensión corresponde a la suma de las puntuaciones obtenidas por el sujeto para los ítems de esa dimensión dividida por la puntuación máxima de esa dimensión y multiplicada por 100. La puntuación total corresponde a la suma del conjunto de las puntuaciones atribuidas al sujeto (todas las dimensiones incluidas) dividida por 96 y multiplicada por 100.

En el año 2012 se realizó un estudio con 152 pacientes con diversas patologías neuromusculares (distrofia muscular de Duchenne, distrofia fascioescapulohumeral, miopatías congénitas, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, neuropatías hereditarias) en donde se determinó la sensibilidad al cambio de esta escala para detectar modificaciones en la situación clínica de los pacientes. La función motora disminuyó significativamente con el tiempo, confirmando el curso clínico progresivo de estas enfermedades. El cambio en los pacientes reportando deterioro (34%) fue más grande que en los cambios que reportaron estabilidad (47%) o mejoría (10%). (18)

3.6.3 Medición clínica de la escoliosis

En la evaluación clínica del paciente con enfermedad neuromuscular, hay que observar las deformidades en la columna vertebral. En un estudio con 2700 participantes (19) el test de Adams evidenció una sensibilidad de 84.37% y una especificidad de 93.44% y la escoliometría una sensibilidad del 90.62% y una especificidad del 79.76% para detectar escoliosis cuando se tiene como punto de corte de 8 grados de rotación de tronco. En pacientes con enfermedad de Pompe que no tengan tratamiento aproximadamente la mitad desarrollará escoliosis. Hay evidencia limitada en el manejo de la escoliosis específicamente para esta patología. Como consecuencia de la debilidad de tronco y de la atrofia muscular paraespinal, estos pacientes también desarrollan una hiperlordosis lumbar compensatoria. La frecuencia de la evaluación de la escoliosis depende de los grados de desviación de la columna, de la progresión de la enfermedad y de la edad. El manejo ortésico no cambia la historia natural de la escoliosis en enfermedades neuromusculares y el tratamiento quirúrgico para estos pacientes se debe considerar si el ángulo de Cobb se encuentra entre 30 y 40 grados. (20)

3.6.4 Estado respiratorio

La insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con enfermedad de Pompe. El 70% de ellos desarrollará una disfunción respiratoria con una reducción en la capacidad vital forzada de aproximadamente 1.5% por año luego del diagnóstico sin tratamiento (6). La debilidad diafragmática es sugestiva si hay una disminución mayor al 10% de la capacidad vital forzada en supino comparado con una posición erguida y si hay una disminución mayor al 30% la debilidad será severa. Aún no se ha determinado una correlación clara entre la duración del tratamiento y la mejoría en la función respiratoria (20). La probabilidad de necesitar soporte ventilatorio aumenta en aproximadamente un 8% cada año posterior al diagnóstico (6).

3.6.5 Desempeño muscular

En un estudio que comparó la escala Medical Research Council (que clasifica la fuerza muscular entre 0 y 5) y la dinamometría (que es una medida que evalúa la fuerza muscular estática máxima con el uso de un dinamómetro digital o hidráulico) se concluyó que una clasificación de 4 según la escala MRC cubre una gran variedad de fuerza en la dinamometría (desde 10 hasta 250 Newton). Esta inexactitud hace que la escala MRC no sea adecuada para una cuantificación precisa de la fuerza muscular (21). En patologías neuromusculares el uso de la dinamometría ha aumentado por su precisión. Respecto a sus valores de referencia, existe un estudio que se desarrolló en el año 1997 con una muestra de 106 hombres y 125 mujeres con edades entre los 20 a 79 años. En la tabla 3-3 se describen los promedios de fuerza según la acción muscular evaluada. (22)

Tabla 3-3 Promedios de fuerza muscular en Newtons según acción muscular

Acción Muscular	Promedio (N)	ICC
Extensión de muñeca	117.1	0.95
Flexión del codo	199.9	0.96
Extensión de codo	147.6	0.97
Rotación lateral de	126.4	0.95

hombro		
Extensión de hombro	246	0.97
Abducción de Hombro	166.9	0.95
Extensión de rodilla	403	0.97
Flexión de cadera	148.2	0.95
Abducción de cadera	235.8	0.95

Para la dinamometría de mano un estudio obtuvo valores de referencia con 2125 participantes entre 6 a 18 años de edad. En la tabla 3-4 se describe el valor promedio obtenido según la edad (23)

Tabla 3- 4 Promedio fuerza muscular en Newtons de acuerdo a edad y género

Edad (años)	Promedio Fuerza N Hombres	Promedio Fuerza N Mujeres
6	9	12,8
7	9,1	13,8
8	10,6	16,4
9	12	21,3
10	15	22,7
11	17,9	26,1
12	21,7	34,1
13	24,9	31,6
14	31,3	34,7
15	35,1	36,0
16	37,6	35,0
17	40,2	40,9
18	42,1	35,2

4. Métodos

4.1 Tipo de estudio:

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional no experimental, de corte transversal.

4.2 Población a estudio:

Personas diagnosticadas con Enfermedad de Pompe en Colombia que tengan estudio de la actividad de la alfa glucosidasa acida (GAA) en gotas de sangre seca recolectadas en papel filtro (GSSPF) o con estudios de GAA en aislamientos celulares (leucocitos o linfocitos purificados) con resultados positivos para este trastorno, que se encuentren en tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático.

4.3 Criterios de inclusión

Todos los pacientes diagnosticados con enfermedad de Pompe que tengan un estudio molecular o enzimático con resultado positivo para esta patología, como se describió en la población a estudio. Si el paciente es menor de edad, el representante legal será el que firme el consentimiento informado si se acepta que el paciente sea parte del estudio.

4.4 Criterios de exclusión

Personas que tengan sospecha clínica de enfermedad de Pompe sin un diagnóstico molecular o enzimático confirmatorio. Pacientes que no deseen participar en la investigación.

4.5 Variables a estudio

4.5.1 Variables Sociodemográficas:

- Género
- Edad

- Nivel educativo
- Lugar de procedencia
- Zona de residencia

4.5.2 Variables clínicas y de clinimetría:

- Edad de inicio de síntomas
- Edad al diagnóstico
- Distancia recorrida en metros en el test de marcha en 6 minutos
- Porcentaje de la distancia esperada en el test de marcha en 6 minutos
- Nivel en Escala de Borg para las actividades diarias
- Puntaje en la escala de la Medición de la función motora para las enfermedades neuromusculares
- Resultado de la dinamometría en kilogramos*fuerza
 - **Hombro**
 - Flexión
 - Extensión
 - Rotación interna
 - Rotación externa
 - Abducción
 - Aducción
 - **Codo**
 - Flexión
 - Extensión
 - Supinación
 - Pronación
 - **Mano**
 - **Cadera**
 - Flexión
 - Extensión
 - Rotación interna
 - Rotación externa
 - Abducción
 - Aducción
- Resultado de la escoliometría del paciente
 - Inclinación del hombro en grados
 - Test de Adams en grados
 - Curva Cervical C4-C7 en centímetros
 - Curva Torácica en centímetros
 - Curva Lumbosacra en centímetros

Una vez obtenido el consentimiento de los pacientes, se midieron las variables anteriores en una sesión para cada paciente. En la escala de la medida de la función motora para enfermedades neuromusculares, se midieron 32 ítems de las tres dimensiones y el puntaje total según el manual en español del año 2010. El test de marcha en 6 minutos se realizó según las especificaciones de la Sociedad Americana del Tórax. En la dinamometría se utilizó un dinamómetro hidráulico manual de marca Baseline®. En la valoración de la escoliometría se utilizó un escoliometro de marca Baseline® referencia 12-1091.

4.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos obtenidos, con el objetivo de tener una descripción de la población de estudio mediante el paquete estadístico SPSS 23 y Excel. Se usaron tablas de frecuencia para las variables cuantitativas.

4.6 Consideraciones éticas

Según la resolución número 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, se considera que es una **investigación con riesgo mínimo**, debido a que es un estudio observacional no experimental en donde se recolectaron datos demográficos de los pacientes, datos obtenidos a través del examen físico y de equipos especializados para medir la fuerza muscular, el grado de desviaciones de la columna vertebral que no requieren ningún tipo de procedimiento invasivo y datos obtenidos a través de escalas funcionales y de pruebas funcionales cronometradas que realizado por profesionales en el área.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia según acta No 004-025-15 y por el Consejo de Facultad de Medicina.

.

5. Resultados

5.1 Variables sociodemográficas

Se evaluaron 12 pacientes con enfermedad de Pompe con las características enumeradas en la tabla 5-1

Tabla 5-1. Características de la población

Edad años	Género	Procedencia	Escolaridad
15	M	Barranquilla	Primaria Incompleta
15	M	Piedecuesta	Bachillerato Incompleto
27	M	Cartagena	Universitario
29	M	Cartagena	Universitario
40	F	Piedecuesta	Bachillerato Completo
39	F	Guajira	Bachillerato Completo
14	M	Barranquilla	Bachillerato Incompleto
38	M	Piedecuesta	Bachillerato Completo
42	F	Bogotá	Universitario

49	F	Turbaco	Primaria Completa
32	M	Bogotá	Universitario
37	M	Bogota	Bachillerato Completo

La media de la edad de los pacientes fue de 31,4 años. El 66% de los pacientes son de género masculino y del total el 58,3 % de los pacientes reside en una zona urbana. La mayoría tienen un nivel de educación de bachillerato completo y universitario (66,6%).

5.2 Clínica y Clinimetría

Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico, osteomuscular y se realizaron pruebas cronometradas que miden el desempeño en las diferentes actividades, las cuales muestran los siguientes resultados:

Edad al diagnóstico y tiempo de aparición de síntomas

La edad de diagnóstico de la enfermedad de Pompe se encontró en 28,4 años (rango 14-47 años) con una edad de aparición de los síntomas de 18,5 años (rango 4-30). El tiempo que se tardó en diagnosticar a los pacientes desde el inicio del cuadro clínico fue de 10 años (rango 4-22). Dos pacientes tienen traqueostomía y gastrostomía y todos reciben terapia de reemplazo enzimático.

Test de Marcha en 6 minutos:

De los 12 pacientes, 3 no pudieron realizar la prueba del test de marcha debido a que han perdido la habilidad de caminar por la debilidad muscular y realizan sus desplazamientos en silla de ruedas. En la tabla 5-2 se especifican los resultados.

Tabla 5-2. Resultados test de Marcha 6 minutos

	N	Mínimo	Máximo	Media
Distancia_Recorrida_metros	9	210	570	396,89
Porcentaje_Distancia_esperada	9	29	78	54,67
Escala de Borg Modificada final	9	1	5	3.5

Medida de la función motora - 32

En esta escala se midieron tres dimensiones y el total de la escala. Las dimensiones son las siguientes: D1 que corresponde a bipedestación y transferencias. En la dimensión D2 que corresponde a motricidad axial y proximal y la dimensión D3 que corresponde a la motricidad distal. En la tabla 5-3 se describen los resultados promedio.

Tabla 5-3 Resultados de la escala de la medida de la función motora - 32

	D1	D2	D3	MFM32_Total	Porcentaje MFM_total
Media	19,75	25,42	17,25	62,42	64,9750
Mínimo	0	7	12	21	21,80
Máximo	39	37	21	96	100,00

Sólo un paciente tuvo un puntaje normal de 96. La mayoría presentó dificultades para realizar los ítems de la dimensión 1, probablemente por la debilidad de los músculos que se encargan de la deambulación del paciente.

Dinamometría

Se realizó dinamometría a todos los pacientes del estudio encontrando lo siguiente: en la dinamometría de mano se midió un valor promedio de 26,8 N para la mano derecha y de 26,45 N para la mano izquierda (rango 0.5 a 40). En la dinamometría de hombro el valor promedio obtenido según las diferentes acciones fue la siguiente: flexión 17,33 N (10-20), extensión 14,42 N (1-20), rotación externa 15,5 (0-19), rotación interna 14,7 N (0-20), abducción 16,33 N (1-22) y aducción de 15,4 N (1-19).

En la dinamometría de Codo el valor promedio fue la siguiente: flexión 16,42 N (2-21), extensión 16,92 N (2-22), pronación 13,92 N (1-21), supinación 13,17 N (1-22).

En la dinamometría de cadera el valor promedio según sus diferentes acciones fue la siguiente: flexión 15,50 N (0-23), extensión 13,17 N (0-20), rotación interna 11,67 N (0-18), rotación externa 11,8 N (0-20), Abducción 13,8 N (0-20) y Aducción 13,58 N (0-20).

En general los valores de la dinamometría fueron muy bajos si se comparan con los valores de referencia. La dinamometría de mano fue la excepción, sólo un paciente obtuvo una medida de 0.5 N para ambas manos, los demás se encontraban en el rango de 18 a 40 N.

Escolimetría

Como valores anormales se consideran en la evaluación de inclinación del hombro si es mayor a 2 grados, en el test de Adams si es mayor a 10 grados. Respecto a la curva cervical si el valor es menor a 1 cm se refiere a que hay cifosis, en la curvatura torácica si es mayor a 4 cm hay cifosis anormal, en la curvatura lumbosacra si la medición es mayor a 3 cm indica hiperlordosis. En la tabla 5-4 se resumen los datos obtenidos.

Tabla 5-4. Valores promedio de las mediciones de la Escolimetría

	Inclinacion_ Hombro_gra dos	Caida_homb ro_cm	Test_Adams _grados	Curva_cervi cal_cm	Curva_Torac ica_cm	Curva_Lumb osacra_cm
Media	5,21	1,28	6,79	1.267	2.583	2.575
Mínimo	1	0	2	.8	1.0	1.0
Máximo	13	2	15	4.0	5.0	5.0

De los valores obtenidos 10 pacientes presentaron una inclinación anormal del hombro, hubo una paciente con todos valores anormales en la escolimetría y cuatro pacientes evidenciaron hiperlordosis lumbar.

6. Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

La dificultad en el diagnóstico de la enfermedad de Pompe hace que se retrase el manejo específico para estos pacientes. El tiempo en que se tarda en realizar el diagnóstico una vez iniciado el cuadro clínico es de 5 a 30 años o pasa desapercibido si es la variedad infantil (20). En los pacientes evaluados el promedio de tiempo en diagnosticar la enfermedad fue de 10 años. Cuando se evaluaron los pacientes, éstos no tenían intervención en rehabilitación, era la primera vez que se evaluaban a pesar del tiempo de diagnóstico que llevaban.

Los pacientes se encuentran una edad productiva en la que necesitan todo su potencial para ser funcionales, pero ya se encontraban que algunos habían perdido la habilidad de marcha y otros tenían soporte ventilatorio. Los pacientes proceden de diferentes ciudades y no en todas se puede encontrar el manejo interdisciplinario que requieren para una rehabilitación integral.

Existen varias pruebas que se pueden realizar con un paciente que tenga una enfermedad neuromuscular. Si bien aún no se ha establecido de forma específica la

diferencia clínicamente significativa o la confiabilidad de los test para enfermedad de Pompe, ya se han estudiado para otras patologías neuromusculares y en diversos rangos de edad por lo que se podría utilizar estos valores para tener en cuenta en la evaluación del paciente.

Lo encontrado en los pacientes del estudio con respecto a la población general, fue que en las diversas pruebas que se aplicaron se evidencian alteraciones. En el test de marcha en 6 minutos se logró un promedio de 54,67% para la distancia esperada, con el menor valor en 29%. En la escala de la medida de la función motora la mayoría presentó dificultades para realizar los ítems de la dimensión 1, probablemente por la debilidad de los músculos que se encargan de la deambulación. La dinamometría evidenció una disminución en la fuerza muscular de las extremidades, excepto en el agarre de la mano en la que sólo un paciente presentó un valor muy bajo y los demás se encontraban dentro un límite aceptable de fuerza. La escoliometría evidenció alteraciones principalmente en la inclinación de hombro y en la curva lumbosacra por hiperlordosis lumbar.

6.2 Recomendaciones

Los pacientes con enfermedad de Pompe requieren una intervención multidisciplinaria, el curso progresivo de la enfermedad hace que ellos se deterioren sino tienen ninguna intervención en rehabilitación. Pero el difícil acceso de los pacientes a un servicio de salud, ya sea por la zona en la que residen o que la discapacidad funcional que presentan les impide movilizarse, hace que sea necesario la creación de grupos conformados por diferentes profesionales de la salud (fisiatría, nutrición, terapia física, terapia respiratoria, psicología) para que atiendan este tipo de patologías en diferentes zonas del país y prevenir el deterioro de los pacientes.

La evaluación de un paciente con enfermedad de Pompe requiere de un examen físico completo general y neurológico. El uso de diferentes herramientas clínicas y pruebas funcionales cronometradas son requeridas para establecer el seguimiento de los pacientes y su impacto en el manejo de la rehabilitación.

Es importante la capacitación de diferentes profesionales en la salud para reconocer la enfermedad de Pompe, la forma de diagnóstica y de manejar la enfermedad. Además en el país está disponible la terapia de reemplazo enzimático, por lo que el tratamiento temprano de éstos pacientes se reflejará en la disminución de la progresión de la enfermedad.

Bibliografía

1. Angulo, Julieth.Guevara, Juan. Enfermedad de Pompe de inicio tardío en la consulta de Medicina Física y Rehabilitación en Bogotá, Colombia. Rev Col Med Fis Rehab 2013; 23(1): 82-93
2. Reuser, A. Kroos, M. Pompe Disease-Glycogenosis Type II: Acid Maltase Deficiency. Lysosomal Storage Disorders. Springer. 2007. Chapter 30. 473-498.
3. ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genet Med. 2006 May; 8(5): 267–288
4. Cook CE. Clinimetrics corner: the minimal clinically important change score (MCDI): a necessary pretense. J man manip ther. 2008;16:e82-3.

5. Craig M. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent Validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle nerve* 48: 357–368, 2013.
6. Toscano A and Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* (2013) 260:951–959
7. Geiger R, Strasak A, Tremel B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, Geiger H, Loeckinger A, Stein JI. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150: 395–399.
8. Scivoletto, G., Tamburella, F., et al. (2011). "Validity and reliability of the 10-m walk test and the 6-min walk test in spinal cord injury patients." *Spinal Cord* 49(6): 736-740
9. ATS. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117
10. Van Hedel, H. J., Wirz, M., et al. "Standardized assessment of walking capacity after spinal cord injury: the European network approach." *Neurol Res.* 2008;30(1): 61-73.
11. Bohannon, R. W. "Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants." *Age Ageing* 1997; 26(1): 15-19
12. Zaino CA., et al. Timed up and down stairs test: preliminary reliability and validity of a new measure of functional mobility. *Pediatr Phys Ther.* 2004;16(2):90-8
- 13 Nicolini-Panisson RD, Donadio MVF. Timed "Up & Go" test in children and adolescents. *Revista Paulista de Pediatria.* 2013;31(3):377-383
14. Wang, T. H., Liao, H. F., et al. (2012). "Reliability and validity of the five-repetition sit-to-stand test for children with cerebral palsy." *Clin Rehabil* 26(7): 664-671
15. Bohannon, R. W. Reference values for the five-repetition sit-to-stand test: a descriptive meta-analysis of data from elders. *Percept Mot Skills* 2006 103(1): 215-222

16. Bérard et al. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular Disorders* 15 (2005) 463–470
17. De Lattre C et al. Motor Function Measure: Validation of a Short Form for Young Children With Neuromuscular Diseases. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 Nov;94(11):2218-26
18. Vuillerot C et al. Responsiveness of the Motor Function Measure in Neuromuscular Diseases. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012 Dec;93(12):2251-6.e1
19. Karachalios T et al. Ten-Year Follow-Up Evaluation of a School Screening Program for Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999 Nov 15;24(22):2318-24.
20. Cupler EJ et al. Consensus treatment recommendations for late-Onset Pompe disease. *Muscle nerve.* 2012 march ; 45(3): 319–333.
21. Van der Ploeg RJO et al. Measuring muscle strength. *J Neurol* 1984;231:200±203
22. Bohannon RW. Reference values for extremity muscle strength obtained by hand-held dynamometry from adults aged 20 to 79 years. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:26±32.
23. Serrano M. Dinamometría en niños y jóvenes de entre 6 y 18 años: valores de referencia, asociación con tamaño y composición corporal. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(4):340–348
24. Al-lozi MT et al. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) pompe disease. *Muscle nerve.* 2009 jul;40(1):149-60