



GRADO EN FISIOTERAPIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

La efectividad de los programas de ejercicio terapéutico en la enfermedad de Pompe y su impacto en la calidad de vida: Revisión sistemática.

The effectiveness of therapeutic exercise programs in Pompe disease and their impact on quality of life: systematic review.

Autor: Elodie Decodts y Graciela García Ramos

Tutora: Elisa González- Lamuño Rubiera

Torrelavega 2022/2023

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE GRADO

Por medio de la presente, yo Elodie Decodts alumno/a del Grado en Fisioterapia de las Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria, en relación con el Trabajo Fin de Grado (TFG) titulado La efectividad de los programas de ejercicio terapéutico en la enfermedad de Pompe y su impacto en la calidad de vida: Revisión sistemática, declaro que es de mi autoría y original.

Asimismo, declaro que depositando este TFG y firmando el presente documento confirmo que:

- Este TFG es original y he citado las fuentes de información debidamente.
- La autoría del TFG es compartida alumno/a y director/a.
- Soy plenamente consciente de que no respetar estos extremos es objeto de sanción por el órgano civil competente, y asumo mi responsabilidad ante reclamaciones relacionadas con la violación de derechos de propiedad intelectual.

En Torrelavega a 2 de junio del 2023



ÍNDICE

| | | |
|-------|-------------------------------|----|
| 1 | ÍNDICE DE ABREVIATURAS | 4 |
| 2 | RESUMEN..... | 6 |
| 3 | ABSTRACT | 7 |
| 4 | INTRODUCCIÓN | 8 |
| 5 | OBJETIVO DEL ESTUDIO | 11 |
| 6 | METODOLOGÍA | 11 |
| 6.1 | Criterios de inclusión: | 11 |
| 6.2 | Criterios de exclusión: | 12 |
| 6.3 | Estrategia de Búsqueda | 12 |
| 6.3.1 | Búsqueda inicial | 12 |
| 6.3.2 | Búsqueda Sistemática | 13 |
| 6.3.3 | Búsqueda manual..... | 15 |
| 7 | EVALUACIÓN METODOLÓGICA | 15 |
| 8 | RESULTADOS | 16 |
| 9 | DISCUSIÓN..... | 19 |
| 10 | CONCLUSIÓN..... | 21 |
| 11 | ANEXOS | 23 |
| 12 | BIBLIOGRAFÍA | 28 |

1 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- CASPe (*Clinical appraisal skills programe*): Programa de habilidades de evaluación clínica.
- CPAP: Presión positiva continua en vías respiratorias.
- CWR: Colangio-wirsungografía retrógrada.
- DH: Grado de hipernasalidad.
- ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
- EP: Enfermedad de Pompe.
- EPII: Enfermedad de Pompe de inicio infantil.
- ERT (*Enzyme replacement therapy*) o TRE: Terapia de sustitución enzimática.
- ESS: Somnolencia diurna.
- FSS (*Fatigue Severity Scale*): Escala de severidad de la fatiga.
- GAA: α -glucosidasa ácida.
- GC: Grupo control.
- GI: Grupo intervención.
- GSĐTII (*Glycogen Storage Disease Type II*): Enfermedad de almacenamiento del glucógeno tipo II.
- GSGC: *Gait, Stairs, Gowers, Chair*.
- IGIV: Inmunoglobulina intravenosa.
- LOPD (*Late-onset Pompe disease*): Enfermedad de Pompe de inicio tardío.
- MSC (*Mental component summary*): Resumen del componente mental.
- MTX: Metotrexato.
- MV (*Mechanical Ventilation*): Ventilación mecánica.
- PCC: Porcentaje de consonantes correctas.
- PEM: Presión espiratoria máxima.
- PIM: Presión inspiratoria máxima.
- PSC (*Physical component summary*): Resumen del componente físico.
- PSG: Polisomnografía.
- PSQI: Calidad del sueño de Pittsburgh.
- QMFT (*Quick Motor Function Test*): Prueba rápida de función motora.
- RM: Resonancia magnética.
- RMT: Entrenamiento de la musculatura respiratoria.
- R-PACT: Escala de la actividad específica de Pompe de Rasch.
- RTX: Rituximab.

- SIS: Puntuación de inteligibilidad del habla.
- UCI: Oclusión inspiratoria unidireccional.
- 6MWT: Test de la marcha de los 6 minutos.

2 RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Pompe es un trastorno metabólico causado por el déficit de la enzima lisosomal maltasa ácida, responsable de la degradación del glucógeno. Debido al acúmulo de glucógeno en múltiples tejidos, principalmente el muscular, se producen insuficiencia cardíaca, motora y respiratoria progresivas.

Objetivo: analizar la literatura existente acerca del ejercicio terapéutico en la enfermedad de Pompe.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2012 y 2022 en las bases de datos científicas Pubmed, Cochrane y PEDro.

Resultados: Existe escasa literatura acerca del tema de estudio. Los estudios analizados reportan mejoras sobre la tolerancia a la actividad física, las funciones motoras y respiratorias y la calidad de vida a través de programas de ejercicio terapéutico, generalmente acompañados de dieta y terapia enzimática sustitutiva. Además, destacan la importancia de mantener una actividad física a pesar de las diversas deficiencias y limitaciones que conlleva la enfermedad.

Conclusión: La combinación de terapia enzimática de sustitución, ejercicio físico y dieta rica en proteínas es la recomendación para el manejo de la enfermedad de Pompe. A pesar de que las guías clínicas recomiendan realizar ejercicio aeróbico y evitar ejercicios de resistencia, no existe un consenso acerca del tipo de ejercicio físico más idóneo entre los estudios publicados en la literatura.

Palabras clave: Enfermedad de Pompe, ejercicio terapéutico, fisioterapia.

3 ABSTRACT

Introduction: Pompe disease is a metabolic disorder caused by deficiency of the lysosomal enzyme acid maltase, responsible for glycogen degradation. Due to the accumulation of glycogen in multiple tissues, mainly muscle, progressive cardiac, motor and respiratory failure occur.

Objective: to analyze the existing literature on therapeutic exercise in Pompe disease.

Material and methods: A literature search of randomized clinical trials published between 2012 and 2022 in the scientific databases Pubmed, Cochrane and PEDro was performed.

Results: There is scarce literature on the subject of study. The studies analyzed report improvements on physical activity tolerance, motor and respiratory functions and quality of life through therapeutic exercise programs, generally accompanied by diet and enzyme replacement therapy. In addition, they emphasize the importance of maintaining physical activity despite the various impairments and limitations associated with the disease.

Conclusion: The combination of enzyme replacement therapy, physical exercise and protein-rich diets is recommended to achieve modifications in the clinical course of Pompe disease.

Key words: Pompe disease, therapeutic exercise, physiotherapy.

4 INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Pompe (EP) es un trastorno metabólico de herencia autosómica recesiva que ocurre por una mutación del gen que codifica la enzima α -glucosidasa ácida (GAA)¹⁻³, responsable de la degradación del glucógeno. Debido al déficit de la enzima se produce un acúmulo de glucógeno en los lisosomas, de ahí que este trastorno también se conoce como glucogenosis tipo II^{4,5}. Se afectan múltiples tejidos del cuerpo, especialmente el muscular, por eso se considera un trastorno muscular. Sin embargo, causa más problemas además de los asociados a la movilidad y la respiración⁶.

La enfermedad se manifiesta con una amplia heterogeneidad de síntomas. Existen diferentes formas de presentación según la edad de inicio, desde el periodo prenatal hasta la edad adulta⁷ y el grado de afección y progresión de los síntomas clínicos, que contribuyen a la aparición de debilidad progresiva, fallo orgánico y muerte³. Las dos formas principales de presentación clínica son la forma clásica, infantil o de inicio temprano y la forma no clásica o de aparición tardía (LOPD)⁷⁻¹⁰.

La forma clásica es menos frecuente, sin embargo, más precoz y grave. Se manifiesta en los primeros doce meses de vida con cardiomiopatía hipertrófica^{11,12}, hipotonía y trastornos respiratorios severos. Los pacientes suelen fallecer en el primer año si no reciben tratamiento^{4,9}. Por otro lado, en la forma no clásica se incluyen la enfermedad juvenil y adulta, que se caracterizan por su aparición tardía y gradual. La forma juvenil se caracteriza por la afectación de las vías respiratorias, deglución y articulación del habla, raramente habiéndose descrito afectación cardíaca¹³. La sintomatología de la forma adulta puede aparecer a partir del primer año de vida con debilidad progresiva en miembros superiores e inferiores¹⁴ e insuficiencia respiratoria, o por debajo de los doce meses sin presencia de miocardiopatía. En raras ocasiones existe afectación cardíaca, siendo la insuficiencia respiratoria la principal causa de muerte⁵. Aunque el curso de la enfermedad en este grupo es más variable, parece existir una correlación entre un comienzo más temprano de la enfermedad y una progresión más rápida de los síntomas⁷. En los pacientes con LOPD sintomático el riesgo de uso de silla de ruedas aumenta en un 13% y el riesgo de dependencia de un ventilador aumenta un 8% por cada año adicional sin tratamiento tras el diagnóstico^{4,15}. A nivel de incidencia estimada en los últimos años, en la población caucásica se ha observado 1/138000 en la forma infantil y 1/57000 en la forma de LOPD^{10,16}.

En 2006 la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la terapia de sustitución enzimática (ERT) recombinante intravenosa con alglucosidasa alfa como tratamiento específico para la EP de inicio infantil¹³. Posteriormente, en 2010 aprobó la terapia para enfermos de LOPD mayores de 8 años sin evidencia de hipertrofia cardíaca, y en 2014 se eliminaron las restricciones de edad. Aunque la mayoría de los pacientes tratados con ERT desarrollan anticuerpos contra rhGAA⁵ y presentan una mejoría en el desarrollo motor y supervivencia, su influencia en la progresión clínica no se conoce por completo y tiene resultados heterogéneos^{9,19}. La respuesta a la terapia viene determinada por la severidad del daño al inicio del tratamiento y el grado de acumulación de glucógeno lisosómico^{20,22}. Tiene riesgo de respuestas inmunológicas, poca captación en los tejidos diana y no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no llega al Sistema Nervioso Central²¹. En las diferentes formas de EP la evidencia sugiere que la ERT mejora la función muscular y previene, retrasa o minimiza la disminución de la función respiratoria²⁶, sin embargo, no evita la susceptibilidad del sistema neuromuscular respiratorio a la disfunción, que eventualmente conduce a la insuficiencia respiratoria^{18,22}.

Debido a las limitaciones de la ERT, la ciencia continúa avanzando en el desarrollo de tratamientos alternativos. Por un lado, se han desarrollado protocolos de prevención con la aplicación de diferentes fármacos para evitar formaciones de células B (de memoria) durante la ERT para combatir infecciones, pero los efectos observados son transitorios y con una tolerancia inmunitaria limitada^{9,23-25}. De manera excepcional, investigadores de Canadá y Estados Unidos recientemente han conseguido implantar un nuevo tratamiento en un feto de una familia afectada por EP. Mediante 7 dosis de ERT en el útero a través del cordón umbilical se ha logrado el nacimiento de un bebé sano²⁷⁻²⁹. Por otro lado, se está desarrollando la terapia génica como potencial solución para permitir la expresión terapéutica de GAA de por vida a través de una dosis única, con la posibilidad de prevenir, detener o revertir la enfermedad de Pompe²¹.

Debido a la inexistencia de un tratamiento curativo, la ERT debe acompañarse de otras intervenciones para el manejo de la EP. En la literatura se recomienda la combinación de ERT, dieta alta en proteínas y ejercicio físico⁶. En concreto, la fisioterapia desempeña un papel imprescindible para potenciar los efectos de la ERT y mejorar la capacidad muscular y respiratoria de los pacientes³⁰⁻³³.

Hasta la fecha, diferentes autores han desarrollado guías generales para los programas de fisioterapia para la EP, sin embargo, existen escasos estudios en la literatura sobre los efectos de la rehabilitación y del ejercicio terapéutico en la EP³⁰. De hecho, en la única revisión sistemática publicada sobre los métodos de rehabilitación, se destaca la falta de estudios a nivel metodológico y se recomienda realizar programas de rehabilitación basados en el entrenamiento de la musculatura inspiratoria y el ejercicio físico aeróbico³¹⁻³⁵.

Existen estudios que han detectado cambios a nivel celular mediante la actividad física y la nutrición. Sugieren que el ejercicio aeróbico submáximo favorece la eliminación del glucógeno acumulado en el citosol muscular y genera un aumento del consumo de los ácidos grasos, por lo que aumenta la fuerza y la función muscular³⁶⁻³⁸. Algunos autores han demostrado que la manifestación clínica clave de la forma LOPD es la intolerancia al ejercicio físico y al mantenimiento de la potencia y fuerza^{41,42}. Sin embargo, cuando la ERT se asocia con una dieta de alto contenido proteico junto con actividad física, se observa una ralentización de los síntomas^{10,36,41,43}. Por lo tanto, en la EP, al igual que en otras miopatías, el ejercicio físico debe centrarse en la resistencia y en evitar daño muscular^{39,40}.

En conclusión, en la actualidad no existe un tratamiento sintomático específico para los síntomas de la EP, que son permanentes e incapacitantes⁸. Por ello, las terapias de apoyo como la fisioterapia tienen un papel importante dentro del manejo de la enfermedad. El ejercicio terapéutico es una herramienta útil para potenciar los efectos de la ERT y contribuir a la mejora de las funciones muscular y respiratoria⁴²⁻⁴⁵. Mediante la presente revisión se pretende analizar la evidencia disponible acerca del ejercicio terapéutico en la EP.

5 **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

Objetivo principal: Analizar la evidencia científica existente acerca del ejercicio terapéutico en la enfermedad de Pompe.

6 **METODOLOGÍA**

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre los años 2012 y 2022 en las principales bases de datos científicas.

Pregunta de investigación

En base a las premisas de la pregunta PICO se formuló la siguiente cuestión: ¿Cómo influye el ejercicio físico en los enfermos de Pompe?

Población: pacientes con enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II.

Intervención: ejercicio terapéutico.

Comparación: ERT.

Outcomes (resultados): cambios en funcionalidad y calidad de vida.

A continuación, se describen los criterios de inclusión y exclusión seleccionados conformes a la búsqueda de datos objetivos con la mayor calidad posible.

6.1 **Criterios de inclusión:**

- **Tipo de estudio:** Ensayos clínicos controlados y aleatorizados. No se incluyen guías de práctica clínica ni revisiones sistemáticas para tener contacto con los estudios originales y evitar riesgos de publicación y selección.
- **Población:** Personas con diagnóstico de enfermedad de Pompe.
- **Intervención:** Ejercicio terapéutico.
- **Medición:** Sistema de evaluación objetivo y estandarizado.
- **Idioma:** Estudios redactados en castellano, inglés o francés.
- **Fecha de publicación:** Estudios con antigüedad máxima de 10 años, cuya publicación se haya realizado a partir de 2012 y hasta 2022.
- **Calidad de ensayo clínico:** Se requiere obtener una puntuación mayor o igual a 5 puntos en la escala de evaluación metodológica CASPe para ensayos clínicos.

6.2 Criterios de exclusión:

- Estudios repetidos o sin el texto completo.
- Estudios en los que el resumen no coincida con el tema de selección.
- Estudios sin una adecuada definición de la muestra y los evaluadores.
- Estudios con resultados no significativos y/o conclusión confusa.
- Estudios que no presentan sus resultados con datos estadísticos.

6.3 Estrategia de Búsqueda

Para llevar a cabo la presente revisión se realizó una búsqueda electrónica de la literatura entre octubre y diciembre de 2022 en las bases de datos de PubMed (Medline), PEDro, Cochrane y Lilacs.

Se realizaron tres búsquedas, diferenciadas en inicial, sistemática y manual, siguiendo objetivos y criterios de búsqueda diferentes. La búsqueda inicial se llevó a cabo para conocer el volumen de evidencia científica publicada sobre el tema de interés, mientras que las búsquedas sistemática y manual se utilizaron para encontrar los estudios más adecuados para incluir en la revisión.

6.3.1 Búsqueda inicial

La búsqueda inicial se realizó entre octubre y noviembre de 2022 en las bases de datos mencionadas anteriormente, sin aplicar filtros ni los criterios de inclusión o exclusión, debido a que el objetivo era conocer el volumen de evidencia disponible hasta el momento actual en referencia al tema de estudio.

Entre las bases consultadas, Pubmed y Cochrane presentaron un mayor volumen de publicaciones en comparación con PEDro y Lilacs. En Lilacs no se encontró ningún resultado con dichas palabras clave. En general, la literatura publicada sobre el tema de estudio en las bases de datos es escasa, ya que en total se obtuvieron 322 resultados en toda la búsqueda inicial.

A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda llevada a cabo mediante la combinación de los términos de búsqueda “*Pompe disease*”, “*Glycogen Storage Disease Type II*”, “*exercise*” y “*physiotherapy*”.

Por un lado, en PubMed se encontraron los siguientes resultados:

- Con la combinación de los términos “*Pompe disease*” AND “*exercise*” se obtuvieron 135 resultados, de los cuales 14 eran ensayos clínicos, 2 meta-análisis, 5 ensayos controlados aleatorios, 28 revisiones y 4 revisiones sistemáticas.
- Con la combinación de palabras clave “*Pompe disease*” AND “*physiotherapy*” se recogen 51 resultados, entre los que se encuentran 9 ensayos clínicos, 1 ensayo controlado aleatorio, 6 revisiones y 1 revisión sistemática.
- Con la combinación de palabras clave “*Glycogen Storage Disease Type II*” AND “*exercise*”, se obtuvieron 111 resultados, de los cuales 14 eran ensayos clínicos, 5 ensayos controlados aleatorios, 19 revisiones y 2 revisiones sistemáticas.

En Cochrane se encontraron los siguientes resultados:

- Con la combinación “*Pompe disease*” AND “*exercise*”, se obtuvieron 13 resultados, de los cuales 3 eran revisiones sistemáticas y 10 ensayos clínicos.
- Con la combinación de palabras clave “*Pompe disease*” AND “*physiotherapy*”, se recogieron 2 resultados, que fueron ensayos clínicos.
- Con la combinación “*Glycogen Storage Disease Type II*” AND “*exercise*” aparecieron 9 resultados, todos ellos ensayos clínicos.

Por último, en PEDro se obtuvieron los siguientes resultados:

- Con la combinación de palabras clave “*Pompe disease*” AND “*exercise*” se obtuvo únicamente 1 resultado de revisión sistemática.
- Con la combinación “*Pompe disease*” AND “*physiotherapy*” no se obtuvo ningún resultado.
- Con la combinación “*Glycogen Storage Disease Type II*” AND “*exercise*” no se obtuvo ningún resultado.

6.3.2 Búsqueda Sistemática

Una vez realizada la búsqueda inicial, se realizó la búsqueda sistemática sobre ensayos clínicos que cumplieren los criterios de inclusión y exclusión.

Con el fin de conseguir una literatura de mayor calidad y lo más actualizada posible, se realizó la búsqueda sistemática en las tres bases de datos en las que se habían obtenido resultados en la búsqueda inicial, PubMed, PEDro y Cochrane. En un principio se trató de emplear un filtro de 5 años de antigüedad de la fecha de publicación de los estudios, pero al tratarse de una enfermedad rara de la cual no existe mucha literatura

publicada, el filtro de antigüedad se amplió a 10 años. Por lo tanto, los ensayos analizados debían estar publicados entre los años 2012 y 2022 y redactados en inglés, francés y castellano.

Para la búsqueda sistemática se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: *“Pompe disease”*, [MeSH Terms], *“exercise”* [MeSH Terms], *“exercise therapy”* [MeSH Terms], *“disease Pompe”*, *“therapy”* [MeSH Terms], *“physiotherapy”* [MeSH Terms] y *“Glycogen storage disease type II”* [MeSH Terms]. En las tres bases de datos se emplearon las mismas combinaciones de palabras clave junto con el operador booleano AND.

En la base de datos PubMed obtuvieron los siguientes resultados:

- *“Pompe Disease” AND “exercise”*: 135 resultados.
- *“Disease Pompe” AND “exercise”*: 1 resultado.
- *“Pompe disease” AND “therapy”*: 1012 resultados.
- *“Pompe disease” AND “physiotherapy”*: 20 resultados.
- *“Glycogen storage disease type II” AND “exercise therapy”*: 12 resultados.
- *“Glycogen storage disease type II” AND “physiotherapy”*: 18 resultados.

Tras aplicar los filtros de ensayo clínico de 10 años se obtuvieron un total de 47 artículos, de los cuales solo 5 cumplían los requisitos exigidos. Los 42 artículos restantes fueron descartados por diferentes motivos: 27 estudios se excluyeron por la falta de concordancia entre el título y el objetivo de la revisión, 10 estudios por utilizar un tratamiento diferente al ejercicio terapéutico, 2 por ser estudios repetidos, otros 2 estudios por no cumplir los criterios de inclusión en la muestra y 1 estudio por ser un resumen y no mostrar información de todo el procedimiento.

En la base de datos Cochrane, se obtuvieron los siguientes resultados:

- *“Pompe Disease” AND “exercise”*: 9 resultados.
- *“Disease Pompe” AND “exercise”*: 1 resultado.
- *“Pompe disease” AND “therapy”*: 76 resultados.
- *“Pompe disease” AND “physiotherapy”*: 1 resultado.
- *“Glycogen storage disease type II” AND “exercise therapy”*: 0 resultados.
- *“Glycogen storage disease type II” AND “physiotherapy”*: 0 resultados.

Aplicando los filtros, se obtuvieron un total de 74 artículos, sin embargo, únicamente 6 cumplieron los criterios de inclusión. De estos 6 artículos, 5 eran artículos repetidos en Pubmed y uno se encontraba incompleto.

Por último, en PEDro, los resultados de las búsquedas fueron los siguientes:

- “Pompe Disease” AND “exercise”: 1 resultado.
- “Disease Pompe” AND “exercise”: 1 resultado.
- “Pompe disease” AND “therapy”: 2 resultados.
- “Pompe disease” AND “physiotherapy”: 0 resultados.
- “Glycogen storage disease type II” AND “exercise therapy”: 0 resultados.
- “Glycogen storage disease type II” AND “physiotherapy”: 0 resultados.

Aplicando filtros únicamente se obtuvo 1 resultado, que quedó excluido por estar repetido en otra base de datos.

Resumiendo, de todos los resultados encontrados durante la búsqueda sistemática, únicamente 5 estudios de la base de datos PubMed cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

6.3.3 Búsqueda manual

Posteriormente se realizó una búsqueda manual en la bibliografía de los estudios seleccionados para la presente revisión. A través de esta búsqueda se han encontrado artículos como los de Van der Ploeg AT, Clemens PR.^{al5} y Kishnani PS, Amartino HM.^{al7} que no cumplieran los criterios de selección para ser incluidos en la revisión.

7 EVALUACIÓN METODOLÓGICA

Para asegurar la calidad metodológica de la presente revisión sistemática se empleó el Programa de habilidades en lectura crítica (CASPe) para analizar los estudios seleccionados para ser incluidos en el estudio. A través de las 11 preguntas del cuestionario CASPe para ensayos clínicos, se estableció como calidad metodológica aceptable una puntuación mayor de 5, junto con una respuesta afirmativa a las tres primeras preguntas de eliminación.

Los ECAs seleccionados para la presente revisión obtuvieron una puntuación mínima de 7 sobre 11 puntos y máxima de 11. Todos los estudios definen claramente la población de estudio manteniendo los grupos de investigación durante todo el periodo y ocultando la aleatorización. En todos ellos los grupos fueron tratados al igual desde el principio hasta al final.

A través de las preguntas 5, 6 y 7 se valora la presencia de cegamiento. En un artículo¹⁴ se emplea a doble ciego, otro se encuentra parcialmente cegado⁴¹ y los restantes no realizaron ningún tipo de cegamiento.

La totalidad de los estudios, excepto uno, cumplen la pregunta 11, por lo que los resultados se pueden considerar coherentes y adecuados para la determinación de algún tratamiento complementario a las terapias génicas.

En resumen, los cinco artículos seleccionados cumplen adecuadamente los criterios de la escala CasPe.

8 RESULTADOS

Del total de los 122 artículos obtenidos en la búsqueda, únicamente 5 ensayos clínicos cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión establecidos: Favejee et al. (2015)³⁰; Smith et al. (2017)³⁴; Sechi et al. (2020)⁴¹; Jones Harrisson et al. (2020)¹⁴; Zeng Y-T, et al (2021)¹³. A pesar de que estos estudios tienen como objetivo común estudiar la efectividad de los ejercicios terapéuticos sobre la EP, presentan diferentes propuestas de trabajo físico mediante ejercicios de resistencia, respiratorios y/o de fuerza. Cada ECA presenta una metodología distinta en cuanto a variables de valoración, al tamaño muestral, al tipo de intervención y a la edad de los sujetos. El punto común de los estudios es la muestra, formada por pacientes con diagnóstico confirmado de EP y en su mayoría en tratamiento de ERT.

A continuación, se analizan más detalladamente y de forma individual los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Favejee MM, van den Berg LEM, Kruijshaar ME, et al. (2015)³⁰

El ensayo clínico de estos autores analiza los efectos de un programa de entrenamiento sobre el dolor, la fatiga, la actividad y la participación en una muestra de 25 pacientes con enfermedad de Pompe con afectación leve, una edad media de 46 años y una mediana de 3 años de ERT. El programa, que incluía ejercicios aeróbicos, de resistencia y estabilidad de Core, se llevó a cabo durante un periodo de 12 semanas, a través de 3 sesiones semanales. De forma previa y posterior al programa, se evaluaron la fatiga, el dolor, la función motora, la actividad física y la calidad de vida. De los 25 pacientes, únicamente 23 finalizaron el programa. Al final del estudio, además del incremento de la capacidad aeróbica, fuerza muscular y estabilidad de Core, se recogieron efectos positivos ($p < 0.01$) sobre la fatiga y el dolor. No se observaron cambios en la calidad de la función motora y el nivel de actividad física.

Smith BK, Martin AD, Lawson LA et al. (2017)³⁴

Este estudio es un análisis de los resultados secundarios de un ensayo clínico de fase I/II de terapia génica diafragmática sobre 9 pacientes con EP de inicio infantil. Durante el periodo de pre-intervención, que tuvo una duración aproximada de 90 días, se llevó a cabo un protocolo de ejercicio de acondicionamiento muscular inspiratorio. La comparación de los resultados entre la pre-intervención y la post-intervención ha demostrado una correlación significativa global ($p < 0.05$) con una lenta disminución de la dependencia ventilatoria presentando efectos positivos sobre el flujo y el volumen. Se observó una mejoría de la función motora dinámica del diafragma ($p < 0.05$) en los sujetos más jóvenes, que finalizaron el estudio con menos dependencia de la VM.

Sechi A, Zuccarelli L, Grassi B, et al (2020)⁴¹

Este ensayo clínico se diseñó para evaluar los efectos de un programa individualizado de ejercicio, solo o asociado a una dieta rica en proteínas. Se analizaron la tolerancia al ejercicio, las funciones musculares y pulmonares, y la calidad de vida en pacientes con LOPD tratados crónicamente con ERT. 13 participantes asignados aleatoriamente a un grupo siguieron el programa durante 26 semanas. Durante el periodo de control no se observó una mejoría significativa sobre la calidad de vida, pero al momento de insertar el programa de ejercicio se observaron cambios tras el entrenamiento en componentes mentales como la vitalidad ($p = 0.03$) y la salud mental ($p = 0.03$). A nivel clínico, el estudio ha mostrado que existen efectos positivos sobre la tasa de trabajo

máxima (tolerancia al ejercicio) y el tiempo hasta el agotamiento. Los autores concluyen que la combinación de ejercicios físicos y dietas ricas en proteínas presenta resultados positivos ($p=0.009$) sobre las funciones motoras y respiratorias.

Jones H. N., Kuchibhatla M., Crisp, K. D, et al (2020)¹⁴

Este ensayo exploratorio, doble ciego y aleatorizado desarrolla un programa de entrenamiento muscular respiratorio (RMT) de 12 semanas de duración dirigido a pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD). Participaron 28 adultos con LOPD, de los cuales 6 se retiraron antes del comienzo del estudio y los 22 restantes fueron asignados aleatoriamente al grupo control (RMT) o grupo de tratamiento (RMT simulada). Cada 2 semanas se realizaron 6 sesiones en laboratorio, donde se llevaron a cabo los programas de RMT y RMT simulados. Realizaron 5 sesiones a la semana de 75 repeticiones de RMT/sham-RMT inspiratorio y espiratorio. En total, 4500 repeticiones inspiratorias y 4500 repeticiones espiratorias en 12 semanas de intervención.

El resultado primario fue un aumento de la PIM de 7,6 cmH₂O (15,9) en el grupo de tratamiento y de 2,7 cmH₂O (7,6) en el de grupo control ($P=0.4670$). La PEM aumentó 14,0 cmH₂O (25,9) en el grupo de tratamiento y 0,0 cmH₂O (12,0) en el de grupo control ($P=0,1854$). En las pruebas pre y post los resultados no fueron significativos. Las diferencias estadísticamente significativas en los resultados se identificaron como mejoras en el tiempo para subir 4 escalones ($P=0,0346$) y la somnolencia diurna ($P=0,0160$).

Zeng Y-T, Liu W-Y, Torng P-C, et al (2021)¹³

El ensayo es un diseño experimental, con un único sujeto y replicado en otros 5 sujetos. El objetivo era evaluar si el entrenamiento con presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) puede reducir la hipernasalidad en niños con LOPD.

La intervención consistió en una fase basal (A) de 8 semanas, una fase de entrenamiento (B) de 8 semanas, y una fase de seguimiento (A') de otras 8 semanas. En las fases A y A' el entrenamiento CPAP se realizaba una vez a la semana, mientras que en la fase de entrenamiento (B) el entrenamiento CPAP consistía en 6 días de entrenamiento en casa. Durante las 24 semanas del estudio continuaron las visitas al logopeda habitual una vez por semana (24 veces). A lo largo del programa, la duración del entrenamiento se fue incrementando progresivamente de 10 a 24 minutos. Se tomaron

75 muestras de habla con enunciados especialmente diseñados para ellos, los cuales fueron evaluados una vez por semana por un logopeda no cegado.

Tres pacientes completaron el estudio. Durante la fase de entrenamiento con CPAP, la DH, la PCC y la SIS mejoraron significativamente en comparación con el valor basal ($p < 0,05$). En la fase de seguimiento, tanto la DH como la SIS mejoraron en comparación con los valores basales ($p < 0,05$). ($p < 0,05$), pero la PCC había vuelto al nivel basal. Concluyeron que los trastornos del habla en niños con EPIII mejoraron tras el entrenamiento en CPAP, especialmente en términos de hipernasalidad e inteligibilidad del habla. Demostraron que los beneficios se mantenían durante un período de seguimiento de 8 semanas.

9 DISCUSIÓN

La ERT y las dietas ricas en proteínas son el único tratamiento médico que consiguen modificar el curso clínico de la enfermedad de Pompe. Para potenciar los efectos de estas intervenciones en el organismo, han de ir acompañadas de ejercicio físico, que tiene la capacidad de aumentar la resistencia y el rendimiento de la función muscular y respiratoria. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia científica suficiente para respaldar sus beneficios en esta enfermedad.

La presente revisión sistemática pretende analizar los efectos y la dosificación adecuada de ejercicio terapéutico en la población actual con EP. La evaluación de la calidad metodológica ha sido uno de los puntos decisivos a la hora de incluir los 5 ECAs en la revisión. Dos de los estudios obtuvieron la máxima puntuación en la escala Caspe debido al formato de doble ciego y la calidad de la evaluación^{14,30}.

Los estudios incluidos en la revisión analizan diferentes tipos de variables, sin embargo, la mayoría concluyen con mejoras. En los estudios de Harrison et al.¹⁴ y Smith et al.³⁴ se analizan las funciones respiratorias y pulmonares, identificando mejoras significativas en la capacidad ventilatoria (VCI, TI, PIF, TE...), pulmonar y respiratoria (flujo y volumen). En cuanto a la actividad física y esfuerzo, los estudios de Favejee et al.³⁰ y Sechi A, et al.⁴¹ recogen resultados positivos sobre la resistencia muscular, la resistencia aeróbica y la motivación personal de los pacientes adultos. En general, tanto en población adulta como infantil, los estudios analizados reflejan la importancia y los

beneficios de mantener un nivel de actividad física, a pesar de las diversas deficiencias y limitaciones que puede conllevar la EP.

También se resalta la importancia de la dieta en los pacientes con EP. De hecho, según el estudio de Sechi et al.⁴¹, una ingesta diaria elevada de proteínas combinada con actividad física es necesaria e indispensable para una buena función muscular y tolerancia a los efectos adversos de la EP a largo plazo⁴¹.

Con el fin de identificar los ECAs más adecuados a nivel metodológico, los criterios de inclusión y exclusión establecidos son más específicos y detallados que en otras revisiones sobre la enfermedad de Pompe. Sin embargo, no se ha seleccionado un rango de edad específico para analizar los efectos tanto en la forma infantil como en la tardía, al contrario de otras revisiones que se han centrado en un grupo de edad específico. Por tanto, los estudios incluidos en la revisión se centran exclusivamente en adultos mayores de 17 años^{14,30,41} o en niños^{13,34}. Una muestra formada por niños permite identificar los puntos positivos y negativos del tratamiento precoz y posteriormente mejorar los tratamientos de la forma adulta.

La revisión sistemática más reciente sobre el tema de estudio es la de Corrado et al.³⁵, que analiza el abordaje de rehabilitación a través de fisioterapia respiratoria y actividad física en enfermos de Pompe. En comparación, la presente revisión incluye estudios más actualizados y con un tamaño muestral superior. La fecha de publicación más reciente entre los estudios incluidos en la revisión de Corrado et al.³⁵ es de 2019, frente al año 2021 de la presente revisión. Por otro lado, se analizan 5 ECAS frente a los 4 estudios de cohortes de Corrado et al.³⁵.

A pesar de que la mayoría de literatura publicada sobre la EP recomienda el ejercicio aeróbico y evitar ejercicios de resistencia³⁰, en los estudios analizados se emplean diferentes tipos de ejercicios. Favejee MM et al.³⁰ utilizan ejercicios de estabilidad de Core, ejercicios para el entrenamiento de resistencia, la fuerza muscular y la capacidad aeróbica; Sechi A et al.⁴¹ utilizan ejercicio aeróbico moderado, estiramientos y ejercicios de fuerza y Smith BK et al.³⁴ se centran en el condicionamiento muscular inspiratorio. Además, en estos estudios, por lo general no se menciona la importancia de una intensidad específica ideal en las actividades físicas para los enfermos de Pompe. Sin embargo, en la revisión de Ruiz Agudelo et al.⁴⁶ se habla de la necesidad de un ejercicio

terapéutico de intensidad leve, moderado o de bajo impacto, centrado en mantener la función pulmonar y mejorar la calidad de vida. Por tanto, recomienda realizar un abordaje terapéutico mediante ejercicios aeróbicos moderados, como pasear o nadar y ejercicios suaves de flexibilidad y fuerza para mejorar el tono muscular. El trabajo de Ruiz Agudelo et al.⁴⁶ analiza un gran número de estudios, sin embargo, busca un enfoque global de los tratamientos fisioterapéuticos frente al planteamiento más concreto de ejercicio terapéutico de la presente revisión. Ambas revisiones mencionadas, de Ruiz Agudelo et al.⁴⁶ y Corrado et al.³⁵, coinciden en que la mayoría de la literatura se centra en terapias enzimáticas y farmacológicas.

En cuanto a las limitaciones de la presente revisión, destacan la escasa evidencia publicada en la literatura y el pequeño tamaño muestral de los estudios. En concreto, los estudios de Smith et al.³⁴ y Zeng Y-T, et al.¹³ presentan las muestras más reducidas, frente a los estudios de Favejee et al.³⁰ y Jones Harrison et al.¹⁴, con las muestras más amplias.

Aunque de manera global existe un consenso en los resultados de los ECAs, se aprecia que para optimizar el impacto de las investigaciones y concluir un tratamiento lo más óptimo posible de los pacientes con EP, es importante realizar seguimientos y evaluaciones a largo plazo.

10 CONCLUSIÓN

El tratamiento integral de los pacientes con EP debe realizarse lo antes posible y a través de equipos multidisciplinares. La combinación de terapia enzimática de sustitución, ejercicio físico y dietas ricas en proteínas es la recomendación para modificar el curso clínico de la enfermedad de Pompe.

Existe literatura publicada que demuestra los beneficios de los programas de ejercicio terapéutico, asociados o no a dietas ricas en proteínas, sobre la tolerancia a la actividad física, la mejoría de las funciones motoras y respiratorias y la calidad de vida en enfermos de Pompe.

Existe cierta controversia acerca del tipo de ejercicio físico más adecuado para los enfermos de EP. A pesar de que las guías clínicas recomiendan realizar ejercicio aeróbico y evitar ejercicios de resistencia, no existe un consenso acerca del tipo de ejercicio físico más idóneo entre los estudios publicados en la literatura.

Sería conveniente realizar ensayos clínicos con tamaños muestrales superiores a los publicados hasta ahora para definir el tipo de ejercicio más idóneo y desarrollar un protocolo de ejercicio terapéutico específico para la EP.

11 ANEXOS

Análisis de los artículos (CASPe)

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
2. ¿Fue aleatoria y se mantuvo oculta la asignación de los pacientes al tratamiento?
3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?
4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?
6. ¿Fueron tratados de igual modo los grupos?
7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?
8. ¿Cuál es la precisión de este efecto?
9. ¿Pueden aplicarse los resultados en tu medio o población local?
10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

| ESCALA CASPE | Nº de pregunta y respuesta | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|----|----|----|----|----|----|--------|----|----|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | Total |
| Favejee MM, van den Berg LEM, Kruijshaar ME, et al. (2015)³⁰ | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | p<0,05 | Sí | Sí | Sí | 11/11 |
| Smith BK, Martin AD, Lawson LA et al. (2017)³⁴ | Sí | No | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | p<0,01 | No | No | No | 7/11 |
| Sechi A, Zuccarelli L, Grassi B, et al (2020)⁴¹ | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | p=0,03 | Sí | No | Sí | 10/11 |
| Jones H. N., Kuchibhatla M., Crisp, K. D, et al (2020)¹⁴ | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | p>0,05 | Sí | Sí | Sí | 11/11 |
| Zeng Y-T, Liu W-Y, Torng P-C, et al (2021)¹³ | Sí | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | p>0,05 | No | Sí | Sí | 8/11 |

2

BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

| | |
|---|--------------------------|
| Búsqueda 1 “Pompe disease” AND “exercise” | PubMed: 135 resultados. |
| | Cochrane: 9 resultados. |
| | PEDro: 1 resultado. |
| Búsqueda 2 “disease Pompe” AND “exercise” | PubMed: 1 resultado. |
| | Cochrane: 1 resultado. |
| | PEDro: 1 resultado. |
| Búsqueda 3 “Pompe disease” AND “therapy” | PubMed: 1012 resultados. |
| | Cochrane: 72 resultados. |
| | PEDro: 2 resultados. |
| Búsqueda 4 “Pompe disease” AND “physiotherapy” | PubMed: 20 resultados. |
| | Cochrane: 1 resultado. |
| | PEDro: 0 resultados. |
| Búsqueda 5 “Glycogen storage disease type II” AND “exercise therapy” | PubMed: 12 resultados. |
| | Cochrane: 0 resultados. |
| | PEDro: 0 resultados. |

FLUJOGRAMA

1

BÚSQUEDA INICIAL

Estrategia de búsqueda:
« Pompe disease » AND « exercise »
« Pompe disease » AND « physiotherapy »
« Glycogen storage disease type II » AND « exercise »

TOTAL 322
PUBMED 297
COCHRANE 24
PEDRO 1

3

BÚSQUEDA MANUAL

Bibliografía artículos incluidos

2 resultados:
no cumplían los
criterios de
selección

FILTROS

10 años
Ensayos clínicos

122
RESULTADOS

117 EXCLUIDOS:

Por título
Por muestra
Por otros tto
Por el resumen
Repetidos

5
ARTICULOS
INCLUIDOS

| AUTOR Y AÑO | TIPO ESTUDIO Y DURACIÓN | PARTICIPANTES (Nº Y CARACT.) | MÉTODOS EVALUACIÓN | INTERVENCIÓN | RESULTADOS |
|--|---|--|---|---|--|
| Favejee MM, van den Berg LEM, Kruijshaar ME, et al. (2015)³⁰ | <ul style="list-style-type: none"> - ECA. - 12 semanas. | <ul style="list-style-type: none"> - N=25. - Edad: >17 años. - ERT durante al menos un año. - Sin dependencia de VM y/o dispositivo para andar. - Sin otras afecciones médicas. | Eval. al inicio, a las 12 semanas y 24 semanas. <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga y dolor: <i>FSS</i>. - Función motora: <i>QMFT, R-Pact, 6MWT</i>, cicloergómetro, acelerómetro ActiGraph GT3Xa. - Calidad de vida: <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey version 2, MSC, PSC</i>. - Fuerza: Dinamómetro manual. | 3 sesiones 60-90 min/semana - control cada 2 semanas. Programa de entrenamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Entrenamiento resistencia con equipo de su elección al 60% de frec. cardíaca máx. - 7 ejercicios de resistencia, con peso inicial de 70% del máx. de 4 repeticiones: 3 series 15-20 repeticiones. - Ejercicios estabilidad CORE. | N=23 al finalizar el programa. Incremento de capacidad aeróbica, fuerza muscular y estabilidad de core. Efectos positivos ($p<0.01$) sobre fatiga y dolor. Sin cambios en calidad de función motora y nivel act. física. |
| Smith BK, Martin AD, Lawson LA et al. (2017)³⁴ | <ul style="list-style-type: none"> - ECA fase I/II de terapia génica. - Análisis prospectivo. - 90 días. | <ul style="list-style-type: none"> - N=9 (5 con MV, 4 con parcial o no MV). - Edad: 2-15 años. - ERT cada 1-2 semanas durante 1 año. - Insuficiencia respiratoria crónica: hipotonía generalizada. | Pre (90 días) y post intervención. <ul style="list-style-type: none"> - Eval. patrón respiratorio en reposo (VCI, TI, PIF, TE...) con monitor respiratorio y software de adquisición de datos. - Prueba PIM con UCI. - Threshold. - Pruebas de imagen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ RM dinámica del descenso diafragmático. ▪ EMG del diafragma. | Mismo programa para todos los pacientes. 3 días/semana. Protocolo ejercicio acondicionamiento muscular inspiratorio-PIM/capacidad para respirar sin apoyo. <ul style="list-style-type: none"> - 3-4 series de 6-10 esfuerzos inspiratorios, con dispositivo de entrenamiento de umbral modificado tipo PEP. - A los padres: prescripción ejercicios diarios en casa. | N=7 al finalizar el programa. Mejoría función motriz dinámica del diafragma en EMG ($p<0.05$) y expansión del diafragma en RM ($p<0.005$). En día 180: pacientes más jóvenes y fuertes y menos dependientes de VM ($p<0.05$). Mejoría a nivel del volumen y flujo ($p<0.05$). Incremento función respiratoria, mantenida entre 6 y 12 meses. |

| AUTOR Y AÑO | TIPO ESTUDIO | PARTICIPANTES | MÉTODOS EVALUACIÓN | INTERVENCIÓN | RESULTADOS |
|--|---|--|--|---|--|
| Sechi A, Zuccarelli L, Grassi B, et al (2020)⁴¹ | <ul style="list-style-type: none"> - ECA. - Parcialmente ciego y cruzado. - Aleatorizado. - 2 periodos de intervención de 26 semanas, separados por periodo de 13 semanas. - 4 sesiones de 1 hora. | <p>N=13. Edad: >18 años. LOPD con ERT >2 años.</p> <p>Sin afecciones cardiológicas, silla de ruedas o soporte ventilatorio.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Medidas antropométricas. - Impedancia bioeléctrica: InBody, ECW. - ECG. - <u>Función respi.:</u> Quark b2, medidor de flujo espiratorio, Espirometría, calibrador de CO2, MVC. - <u>Fuerza:</u> Dinamómetro, - <u>Estudios hematológicos.</u> - <u>Función motora:</u> 6MWT, <i>Modified Walton Scale scores</i>, pulsómetro de cicloergómetros, Ergómetro, CWR. - <u>Calidad de vida:</u> cuestionario SF36. - <u>Nutrición:</u> WinFood® 3.0 software. | <ul style="list-style-type: none"> - Periodo de control: dieta libre, sin ejercicio. - Periodos intervención: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ejercicio y dieta (rica en proteínas): 26 semanas. N=13 (10 cumplen programa). 2. Ejercicios: 26 semanas. N=13 (11 cumplen programa). <p>Programa de ejercicio: ejercicio aeróbico moderado en cicloergómetro, estiramientos, ejercicios de equilibrio y fuerza.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en proteínas asociada a ejercicio aeróbico mejora tolerancia al ejercicio, función pulmonar (VC p=0.06, FEV1 p=0.04) y calidad de vida (vitalidad p=0.03, salud mental p=0.07, salud global/física p=0.03). - Sin diferencias significativas en composición corporal y fuerza muscular. <p><u>Resultados globales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dieta: p<0.05. - Ejercicios y dieta: p=0.009. |
| Jones H. N., Kuchibhatla M., Crisp, K. D, et al (2020)¹⁴ | <ul style="list-style-type: none"> - ECA exploratorio, doble ciego. - 12 semanas. | <ul style="list-style-type: none"> - N=28. - Edad: >18 años. - LOPD con ERT durante >26 semanas. - Sin enfermedad neurodegenerativa o afectación neurológica grave. - Capacidad seguir instrucciones. | <p>Eval. preprueba, postprueba, a los 3 y 6 meses después del entrenamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Función respiratoria:</u> PIM, PEM, flujo máximo de tos, ecografía del diafragma, polisomnografía, FSS, somnolencia diurna y calidad del sueño de Pittsburgh. - R-PACT. - <u>Función motora gruesa:</u> 6MWT, escala de Gait, Stairs, Gowers, Chair (GSGC). - Análisis datos: programa SAS 9.4. | <ul style="list-style-type: none"> - Grupo tto N=12. Repeticiones RMT al 70% de PIM y PEM. - Grupo control N=10. Rep. RMT al 15% de PIM y PEM. - 6 sesiones cada 2 semanas en laboratorio con programa de RMT y RMT simulada. - 5 sesiones domiciliarias/ semana de 75 repeticiones de RMT/sham-RMT inspiratorio y espiratorio. - Total 4500 rep. inspiratorias. y 4500 rep. espiratorias. | <p>N=22 al finalizar el programa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - PIM aumentó (15,9) en grupo tratamiento y (7,6) en grupo control (P=0,4670). - PEM aumentó (25,9) en grupo control y (12,0) en grupo tratamiento (P=0,1854). - Mejoras en tiempo para subir 4 escalones (P=0,0346). - Somnolencia diurna (P=0,0160). |

| AUTOR Y AÑO | TIPO ESTUDIO | PARTICIPANTES | MÉTODOS EVALUACIÓN | INTERVENCIÓN | RESULTADOS |
|--|---|--|--|---|--|
| Zeng Y-T, Liu W-Y, Torng P-C, et al (2021)¹³ | <ul style="list-style-type: none"> - Diseño experimental. - 24 semanas divididas en fases de 8 semanas: Fase basal (A), de entrenamiento (B) y de seguimiento (A'). - Estudio no cegado. | <ul style="list-style-type: none"> - N=5 - Edad: >4 años. - EPII en estadio temprano. - ERT desde el nacimiento. - Dx. enzimático y análisis de mutaciones. - Logopedia por trastornos del habla. | <ul style="list-style-type: none"> - Entrenamiento CPAP ejecutado por un cuidador (DeVilbiss IntelliPAP® AutoAdjust System, serie DV54D, EE.UU.) - Grabaciones con grabadora audio (Zoom H5 Handy Recorder, ZOOM, NY, EE.UU.) con grabaciones almacenadas como formas de onda de 16 bits/44,1 kHz. | <ul style="list-style-type: none"> - Mismo programa para todos los participantes. - Fases A y A': entrenamiento CPAP 1 vez/semana. - Fase B: entrenamiento CPAP durante 6 días en casa. - Visita y eval. del logopeda 1 vez por semana (24 veces). - Entrenamiento se incrementó progresivamente de 10 a 24 min. | <p>N=3 al finalizar el programa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase entrenamiento con CPAP: DH, PCC y SIS mejoraron respecto valor basal ($p < 0,05$). - Fase seguimiento: DH y SIS mejoraron respecto valores basales ($p < 0,05$), pero PCC volvió al nivel basal. - Tras cesar entrenamiento: CPAP, DH, PCC y SIS ($p > 0,05$). |

12 **BIBLIOGRAFÍA**

1. DeRuisseau LR, Fuller DD, Qiu K, et al. Neural deficits contribute to respiratory insufficiency in Pompe disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Jun 9;106(23):9419-24.
2. Pascual SIP. Phenotype variations in early onset Pompe disease: diagnosis and treatment results with Myozyme. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2009; 652:39–46.
3. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2017; 120(3):163–72.
4. Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2019; 29(3):167–86.
5. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15):1396–406.
6. Van der Ploeg A, Reuser A. Lysosomal Storage Disease 2. Pompe's disease. *Lancet*. 2008;372(9646):1342-53.
7. Kishnani PS, Amartino HM, Lindberg C, et al. Timing of diagnosis of patients with Pompe disease: data from the Pompe registry. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2013; 161A(10):2431–43.
8. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009 March; 11(3):210-9.
9. Poelman E, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos-de Haan MA, et al. High sustained antibody titers in patients with classic infantile Pompe disease following immunomodulation at start of enzyme replacement therapy. *J Pediatr* [Internet]. 2018 Apr;195:236-243.e3.
10. 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 C Semin Med Genet* [Internet]. 2012; 160C (1):1–7.

11. Raben N, Danon M, Gilbert AL, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2003 Sep-Oct;80(1-2):159-69.
12. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003; 112 (2): 332-340.
13. Zeng Y-T, Liu W-Y, Torng P-C, et al. A pilot study shows the positive effects of continuous airway pressure for treating hypernasal speech in children with infantile-onset Pompe disease. *Sci Rep [Internet]*. 2021; 11(1):18826.
14. Jones HN, Kuchibhatla M, Crisp KD, et al. Respiratory muscle training in late-onset Pompe disease: Results of a sham-controlled clinical trial. *Neuromuscular Disorders: NMD*. 2020; 30(11): 904–914.
15. Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, et al. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology [Internet]*. 2005; 64(12):2139–41.
16. Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 1999; 7(6):713–6.
17. Dhillon S. Avalglucosidase alfa: First approval. *Drugs [Internet]*. 2021; 81(15):1803–9.
18. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab [Internet]*. 2017; 120(3):163–72.
19. Fernández-Simón E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, et al. Study of the effect of anti-rhGAA antibodies at low and intermediate titers in late onset Pompe patients treated with ERT. *Mol Genet Metab [Internet]*. 2019; 128(1–2):129–36.
20. Chien Y-H, Lee N-C, Huang P-H, et al. Early pathologic changes and responses to treatment in patients with later-onset Pompe disease. *Pediatr Neurol [Internet]*. 2012; 46(3):168–71.
21. Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, et al. Gene Therapy Developments for Pompe Disease. *Biomedicines*. 2022 Jan 28; 10(2):302.
22. Van der Ploeg A, Carlier PG, Carlier R-Y, et al. Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study. *Mol Genet Metab [Internet]*. 2016; 119(1–2):115–23.

23. Messinger YH, Mendelsohn NJ, Rhead W, et al. Successful immune tolerance induction to enzyme replacement therapy in CRIM-negative infantile Pompe disease. *Genet Med* [Internet]. 2012; 14(1):135–42.
24. Stenger EO, Kazi Z, Lisi E, et al. Immune tolerance strategies in siblings with infantile Pompe disease - Advantages for a preemptive approach to high-sustained antibody titers. *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. 2015; 4:30–4.
25. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, et al. Algorithm for the early diagnosis and treatment of patients with cross reactive immunologic material-negative classic infantile pompe disease: a step towards improving the efficacy of ERT. *PLoS One* [Internet]. 2013; 8(6):e67052.
26. Gungor D, Kruijshaar ME, Plug I, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:49.
27. Cohen JL, Chakraborty P, Fung-Kee-Fung K, et al. In utero enzyme-replacement therapy for infantile-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2022; 387(23):2150–8.
28. Oliveira Santos M, Evangelista T, Conceição I. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in a late-onset Pompe disease patient during pregnancy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018; 28(11):965–8.
29. Xi H, Li X, Ma L, et al. Infantile Pompe disease with intrauterine onset: a case report and literature review. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2022; 48(1):187.
30. Favejee MM, van den Berg LEM, Kruijshaar ME, et al. Exercise training in adults with Pompe disease: the effects on pain, fatigue, and functioning. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2015; 96(5):817–22.
31. Kuehn DP. New therapy for treating hypernasal speech using continuous positive airway pressure (CPAP). *Plast. Reconstr. Surg.* 88 1991; 959–969.
32. Bae Y, Pfeil G. Structural changes following velopharyngeal resistance training (continuous positive airway pressure therapy): A preliminary report. *Cleft Palate Craniofac. J.* 55. 2018; 1321–1328.
33. Schenck GC, Perry JL, Kollara L, et al. Effects of surgical intervention and continuous positive airway pressure therapy on velopharyngeal structure and function: A case report. *Cleft Palate Craniofac. J.* 2019; 56: 525–533.

34. Smith BK, Martin AD, Lawson LA, et al. Inspiratory muscle conditioning exercise and diaphragm gene therapy in Pompe disease: Clinical evidence of respiratory plasticity. *Exp Neurol* [Internet]. 2017; 287:216–24.
35. Corrado B, Ciardi G, Iammarrone CS. Rehabilitation management of Pompe disease, from childhood through adulthood: A systematic review of the literature. *Neurol Int*. 2019 Jun 18; 11(2):7983.
36. Slonim AE, Bulone L, Goldberg T, et al. Modification of the natural history of adult-onset acid maltase deficiency by nutrition and exercise therapy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2007; 35(1):70–7.
37. Bembi B, Ciana G, Martini C et al. Efficacy of multidisciplinary approach in the treatment of two cases of nonclassical infantile glycogenosis type II. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26:675–681.
38. Papadimas GK, Terzis G, Methenitis S, et al. Body composition analysis in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011; 102:41-3.
39. Van der Berg LEM. The musculoskeletal system in Pompe disease; pathology consequences and treatment options. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam; 2014.
40. Marcellis RG, Lenssen AF, Kleynen S, et al. Exercise capacity, muscle strength, and fatigue in sarcoidosis: a follow-up study. *Lung*. 2013; 191:247-56.
41. Sechi A, Zuccarelli L, Grassi B, et al. Exercise training alone or in combination with high-protein diet in patients with late onset Pompe disease: results of a cross over study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020; 15(1):143.
42. Prakash S, Penn JD, Jackson KE, et al. Newborn screening for Pompe disease: Parental experiences and follow-up care for a late-onset diagnosis. *J Genet Couns* [Internet]. 2022; 31(6):1404–20.
43. Tarnopolsky MA, Nilsson MI. Nutrition and exercise in Pompe disease. *Ann Transl Med* [Internet]. 2019; 7(13):282.
44. Iolascon G, Vitacca M, Carraro E, et al. Adapted physical activity and therapeutic exercise in late-onset Pompe disease (LOPD): a two-step rehabilitative approach. *Neurol Sci* [Internet]. 2020; 41(4):859–68.
45. Jones HN, Crisp KD, Robey RR, et al. Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): Effects of training and detraining. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2016;117(2):120–8.

46. Ruiz Agudelo RP, Alba LL, Martinez-Rueda R. El rol del fisioterapeuta en el manejo de la Enfermedad de Pompe. Revista UDES. 2015 junio 16: 2(1):42-46.