



Músculos proximales y de cinturas¹

Músculos respiratorios¹



En el momento en que los síntomas de la enfermedad de Pompe aparecen, el daño ya ha comenzado²⁻⁴

Un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad de Pompe logrará que sus pacientes estén un paso más allá de su enfermedad²⁻⁴

La enfermedad de Pompe es una enfermedad neuromuscular genética progresiva que afecta a pacientes de todas las edades²⁻⁴

Los pacientes presentan daños musculares potencialmente irreversibles con riesgo vital, pudiendo llevar a insuficiencia respiratoria, pérdida de la función motora y muerte prematura^{1,2,5}

- Aproximadamente 1 en 40.000 personas padecen enfermedad de Pompe a nivel mundial⁶
- Los síntomas de compromiso motor son a menudo más pronunciados, mientras que las manifestaciones respiratorias o de debilidad de los músculos del diafragma pueden presentarse como signos más sutiles^{1,5,7}
- En algunos pacientes, las manifestaciones respiratorias se presentan antes que los síntomas motores⁷
- El diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental para evitar un deterioro continuo e irreversible²⁻⁴



Inicio



Referencias

2



La enfermedad de Pompe, es heterogénea, con variaciones en la edad de inicio y la tasa de progresión^{2,8}



IOPD

Enfermedad de Pompe de Inicio Infantil

1 en 138.000 personas⁶

Dentro del primer año de vida^{2,9}

Rápidamente progresiva y de no recibir tratamiento resulta en muerte prematura antes de los 2 años de vida, generalmente debido a falla respiratoria³

PREVALENCIA

PRESENTACIÓN

PROGRESIÓN



LOPD

Enfermedad de Pompe de inicio tardío

1 en 57.000 personas⁶

En cualquier momento durante la niñez o edad adulta²

Progresión sostenida, pudiendo llevar a muerte prematura, generalmente secundaria a falla respiratoria²

El diagnóstico y manejo temprano de la enfermedad de Pompe, ayudará a reducir la carga de la enfermedad^{2,8,10}



Inicio



Referencias

3



La enfermedad de Pompe, una actividad deficiente de la enzima α -glucosidasa ácida (GAA), provoca daños musculares progresivos y debilitantes²⁻⁴

Tanto la enfermedad de Pompe de inicio temprano (IOPD) como la de inicio tardío (LOPD), se caracterizan por una actividad deficiente de la enzima GAA, produciendo como resultado una acumulación progresiva de glucógeno lisosomal en las células musculares en todo el cuerpo^{2,11}



Inicio

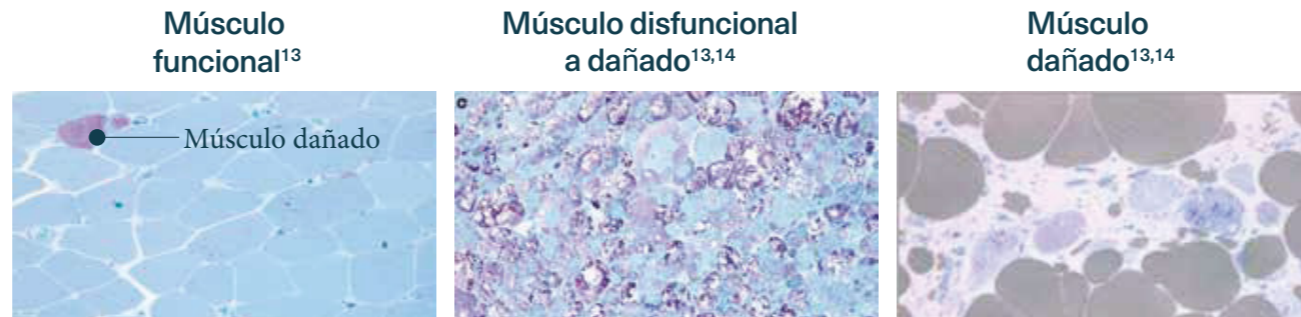
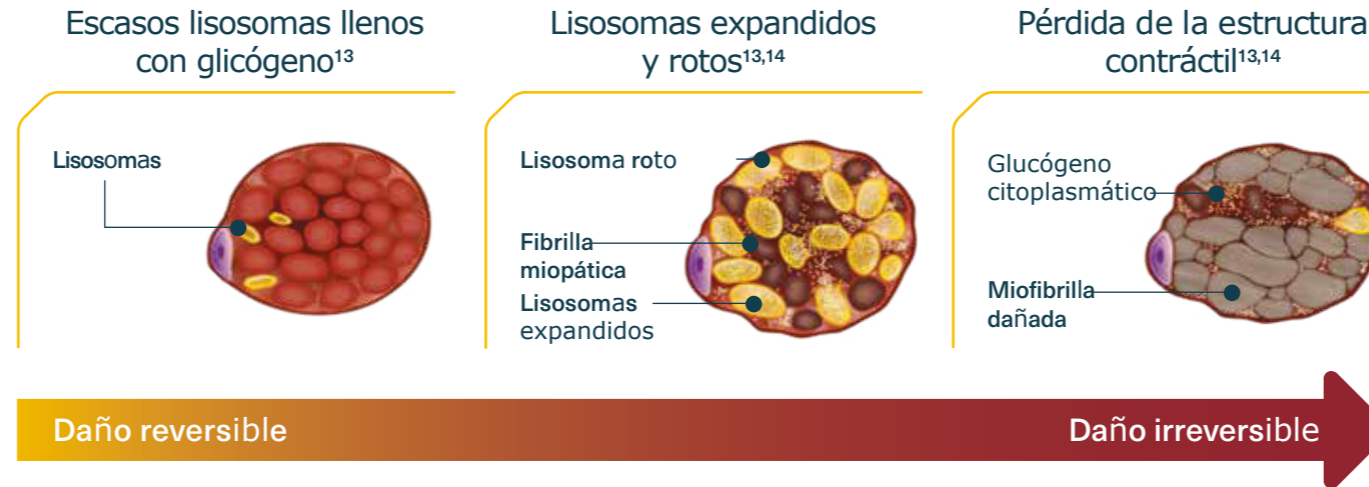


Referencias

4



La acumulación de glucógeno lisosomal provoca daños musculares progresivos e irreversibles^{7,8,12}



Los síntomas pueden no ser detectados clínicamente

Glucógeno citoplasmático con daño muscular leve a severo y destrucción de las fibrillas

Daño extenso de tejido muscular y funcionalidad afectada



Inicio



Referencias



Un acúmulo descontrolado de glucógeno causa que los lisosomas se hinchen y rompan,¹² ocasionando:

- Daño muscular irreversible^{8,12}
- Destrucción progresiva del músculo esquelético (incluyendo la musculatura respiratoria) y músculo liso^{7,12}
- Manifestaciones debilitantes respiratorias , motoras, musculoesqueléticas, cardíacas, bulbares y gastrointestinales (GI)^{1,2,5,7,15}

La actividad deficiente de la enzima GAA ocasiona daño muscular progresivo y manifestaciones multisistémicas^{2-4,11}



Inicio



Referencias

6



Los pacientes con enfermedad de Pompe a menudo presentan signos de deficiencia respiratoria y motora^{1,2,5}

77%



Los pacientes con LOPD presentan tanto intolerancia a los ejercicios como debilidad muscular de cinturas¹

55%



Los pacientes con LOPD presentan insuficiencia respiratoria y debilidad muscular de cinturas¹



IOPD

Los síntomas se presentan tempranamente en la infancia y progresan rápidamente, llevando en forma frecuente a la muerte antes de los 2 años de edad. Las manifestaciones más comunes incluyen cardiomiopatía, hipotonía, debilidad muscular, dificultad respiratoria, dificultad en la alimentación y retardo en el crecimiento y desarrollo^{2,3,9}



Inicio



Referencias

7



LOPD puede manifestarse en diversas partes del cuerpo

Músculos faciales y bulbares:¹⁵

- Dificultad en el habla
- Dificultad en la deglución
- Debilidad de los músculos faciales (Ej. ptosis)

GI:^{2,16,17}

- Pérdida de peso sin explicación
- Incontinencia o urgencia urinaria/fecal
- Síntomas de disfunción GI

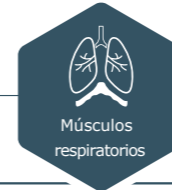


Músculos proximales y de cinturas

- Debilidad en las piernas²
- Dificultad para subir escaleras²²
- Dificultad para levantarse de una silla²
- Caminar balanceando las caderas o con contorneo²
- Caídas frecuentes o problemas para correr o para hacer deporte⁵

Musculoesquelético:^{2,15,18-21}

- Escoliosis
- Osteoporosis
- Osteopenia
- Fracturas vertebrales
- Hiperckemia persistente sin explicación (1,5 a 15x sobre los niveles normales; ~300-2.000 U/L)



Músculos respiratorios

- Falta de aliento ante esfuerzos como al subir escaleras²²⁻²⁴
- Dificultad para respirar - principalmente al estar acostado²
- Dificultad respiratoria nocturna por apnea de sueño, dolor de cabeza matutino o dióxido de carbono elevado (CO₂)²⁵
- Enfermedad pulmonar obstructiva y tos débil²⁵
- Hipoventilación durante el sueño²⁵
- Fatiga diurna excesiva²⁵
- Intolerancia al ejercicio¹

Testee temprano para enfermedad de Pompe si observa estos signos o síntomas comunes en su práctica clínica⁴



Inicio



Referencias



Sin un tratamiento adecuado, la enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD) puede llevar potencialmente en a un daño muscular irreversible y progresivo, una declinación en la función respiratoria y a una movilidad reducida^{2,3,22,26}

Los pacientes con LOPD pueden tardar hasta 6 a 12,6 años en lograr un diagnóstico definitivo²⁷



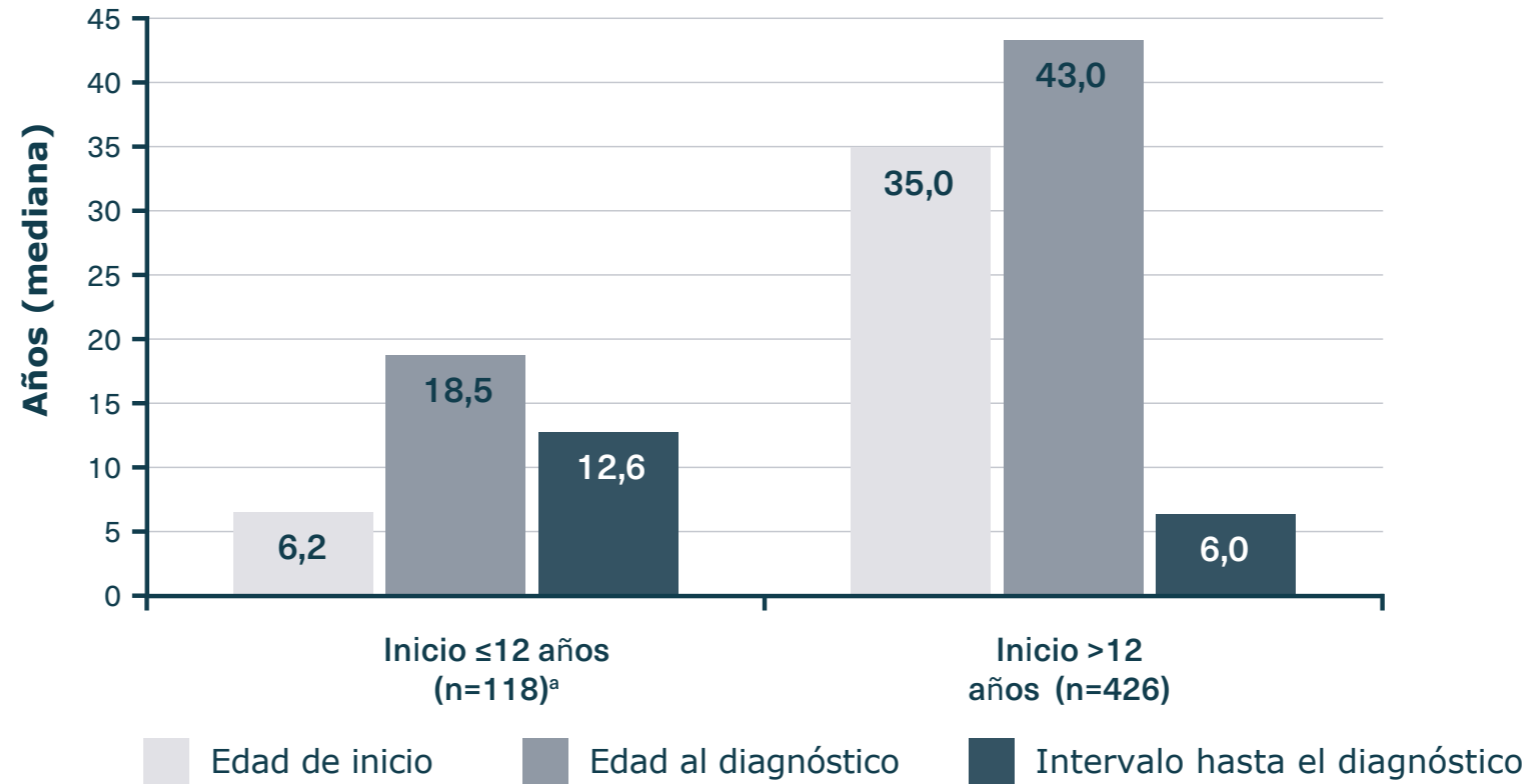
Inicio



Referencias



Mediana en la brecha diagnóstica en pacientes con LOPD²⁷



Inicio



Referencias

10



Cada año, los pacientes LOPD presentan un mayor riesgo de carga de enfermedad^{22,26}



+13%

La posibilidad de **necesitar una silla de ruedas** aumenta un 13% cada año ($P < 0,001$)²⁶



+8%

La posibilidad de **necesitar soporte ventilatorio** aumenta un 8% cada año ($P < 0,001$)²⁶

^aBasado en pacientes sin cardiomiopatías⁷

Reconocer los signos potenciales y testear tempranamente para enfermedad de Pompe ayudará a que sus pacientes retrasen la progresión de los síntomas y el daño continuo⁴



Inicio



Referencias

11



La debilidad de los músculos proximales, es la característica más común en los pacientes LOPD, haciendo que las actividades diarias se transformen en un desafío para los pacientes ²⁸

El 80% de los pacientes con LOPD relatan dificultades con la realización de las tareas diarias por pérdida de fuerza y de función muscular^{22,a}

En pacientes con LOPD la pérdida continua y progresiva de la función muscular puede llevar a consecuencias que limiten la vida.

Al momento del diagnóstico^{22,a}

- 50% de los pacientes tienen dificultades para levantarse de una silla²²
- Cerca del 50% de los pacientes experimentan limitaciones para trabajar o estudiar²²
- Más del 20% de los pacientes requieren silla de ruedas y/o soporte respiratorio²²



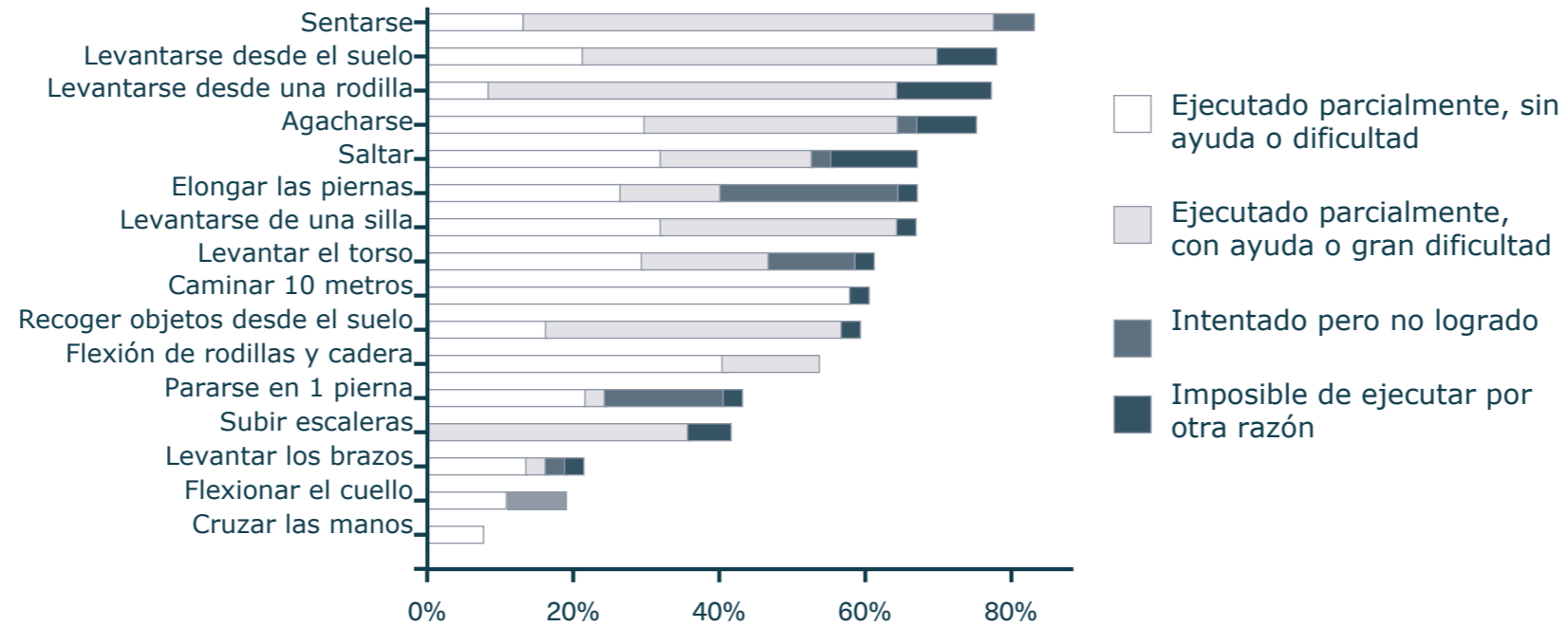
Inicio



Referencias



Pacientes LOPD que experimentaron dificultad en sus actividades diarias al momento del diagnóstico^{22,a,b}



Inicio



Referencias



En un estudio observacional de 12 meses en pacientes con LOPD a quienes se les aplicó el test de caminata de 6 minutos (6MWT), se observó una **diferencia de 21,6%** en resistencia funcional en los siguientes grupos de pacientes²⁸



^a Con base a un análisis retrospectivo de estado de salud funcional documentado por 42 pacientes con LOPD (13 niños afectados [mediana a la edad de diagnóstico: 10 años; variación 0-16 años] y 29 pacientes adultos [mediana a la edad de diagnóstico: 43 años; variación: 24-68 años]) a un año del diagnóstico²²

^b Conforme a la evaluación del Test rápido de función motora, medida en la extensión del grupo de pacientes que experimentaron dificultad con 16 acciones diferentes (Ej. addominales, saltos, Etc.). Las puntuaciones por acción pueden variar desde 0 (imposible o no ejecutado por otro motivo) a 4 (acción realizada)²²

El diagnóstico y tratamiento precoz es fundamental antes de que ocurra un daño muscular irreversible pudiendo limitar la movilidad del paciente y su funcionalidad del día a día²²



Inicio



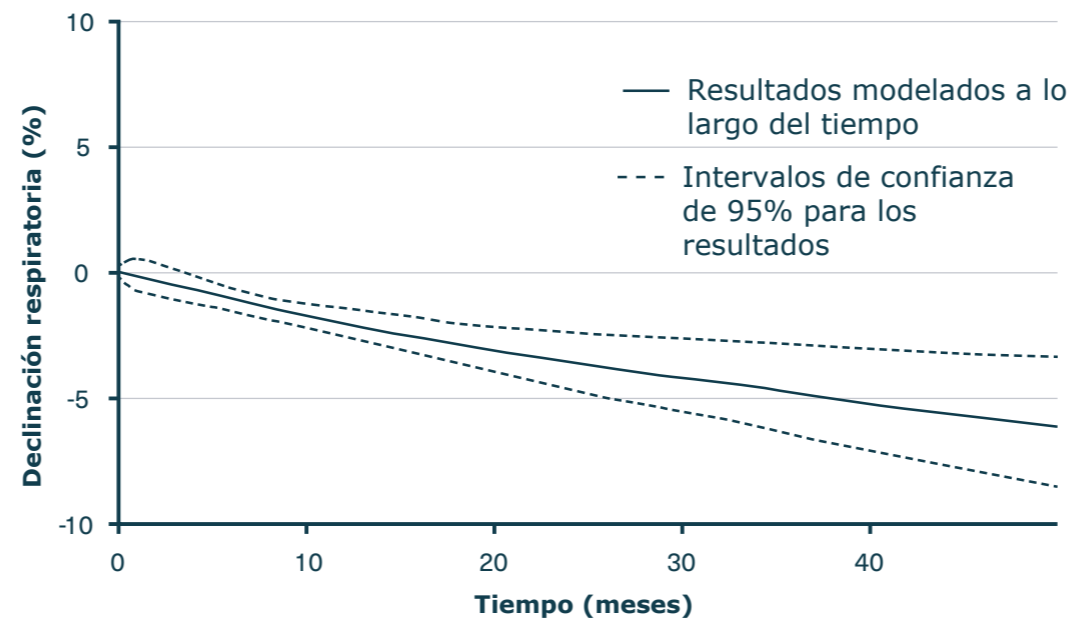
Referencias



El compromiso respiratorio es una señal de daño muscular importante para la enfermedad de Pompe, escondida frecuentemente detrás de la pérdida de movilidad⁷

En pacientes LOPD la causa de muerte más común es la falla respiratoria²⁹

Modelo de progresión de la declinación respiratoria – medida por la capacidad vital forzada (CVF) – en pacientes LOPD no tratados^{30,c}



Adaptado de: Schoser B, et al. J Neurol. 2017;264(4):621-30.



Inicio



Referencias





La función respiratoria promedio – medida por la CVF – al comienzo del estudio era 61%, reflejando una enfermedad pulmonar obstructiva moderada³⁰

- La función respiratoria disminuyó consistentemente, con una reducción de un 2,3% después de 12 meses y 6,2%, después de 48 meses³⁰
- A menudo la función respiratoria disminuye en los estadios tempranos de LOPD, previo al diagnóstico, y continúa declinando a lo largo del tiempo^{2,30}

° Basado en un metanálisis de 19 estudios de pacientes LOPD. Los resultados continuos fueron modelados usando un metaanálisis polinomial, que estima la evolución de los resultados a lo largo del tiempo.^{30s}

La insuficiencia respiratoria es la causa de muerte más común en pacientes con LOPD; un diagnóstico y tratamiento temprano puede contribuir a reducir la carga de enfermedad del paciente^{2,8,10,29}



Inicio



Referencias

16



Los síntomas y signos progresivos de la enfermedad de Pompe se superponen a varias enfermedades que puede observar en su práctica habitual²

Incluya la enfermedad de Pompe en el diagnóstico diferencial, de las enfermedades listadas a continuación²

	Debilidad muscular	Marcha anormal o dificultad para caminar	Creatinquinasa elevada (CK)	Insuficiencia respiratoria	Dificultad de deglución	Intolerancia a ejercicios
Enfermedad de Pompe²	●	●	●	●	●	●
Miopatía general ³¹⁻³⁵	●	●	●	●	●	●
Distrofia muscular de Duchenne ^{31,36-39}	●	●	●	●	●	●
Distrofia muscular cintura-miembros ⁴⁰⁻⁴²	●	●	●			●
Miastenia gravis ^{36,43,44}	●	●		●	●	●
Miopatía inflamatoria ⁴⁵⁻⁴⁷	●		●		●	●
Polimiositis ^{48,49}	●	●	●		●	●



Inicio



Referencias





Considere testear enfermedad de Pompe cuando observe

- Debilidad muscular proximal progresiva con o sin insuficiencia respiratoria o hipercikemia persistente sin explicación (1,5 a 15x por sobre los niveles normales; $\sim 300-2.000$ U/L)^{2,4,18-21}
 - Niveles normales de CK no excluyen enfermedad de Pompe¹⁸
- Miopatía no específica de miembros y cinturas¹⁹
- Miembro de la familia con enfermedad de Pompe³

Testear EP en paralelo con otras enfermedades que presenten cuadros clínicos similares ayudará a reducir el retraso diagnóstico y a optimizar el manejo de la enfermedad²



Inicio



Referencias



Diagnostique enfermedad de Pompe a través de un simple test de gota seca (DBS)¹⁸

Testear actividad enzimática para GAA puede identificar pacientes con enfermedad de Pompe¹⁸



Inicio

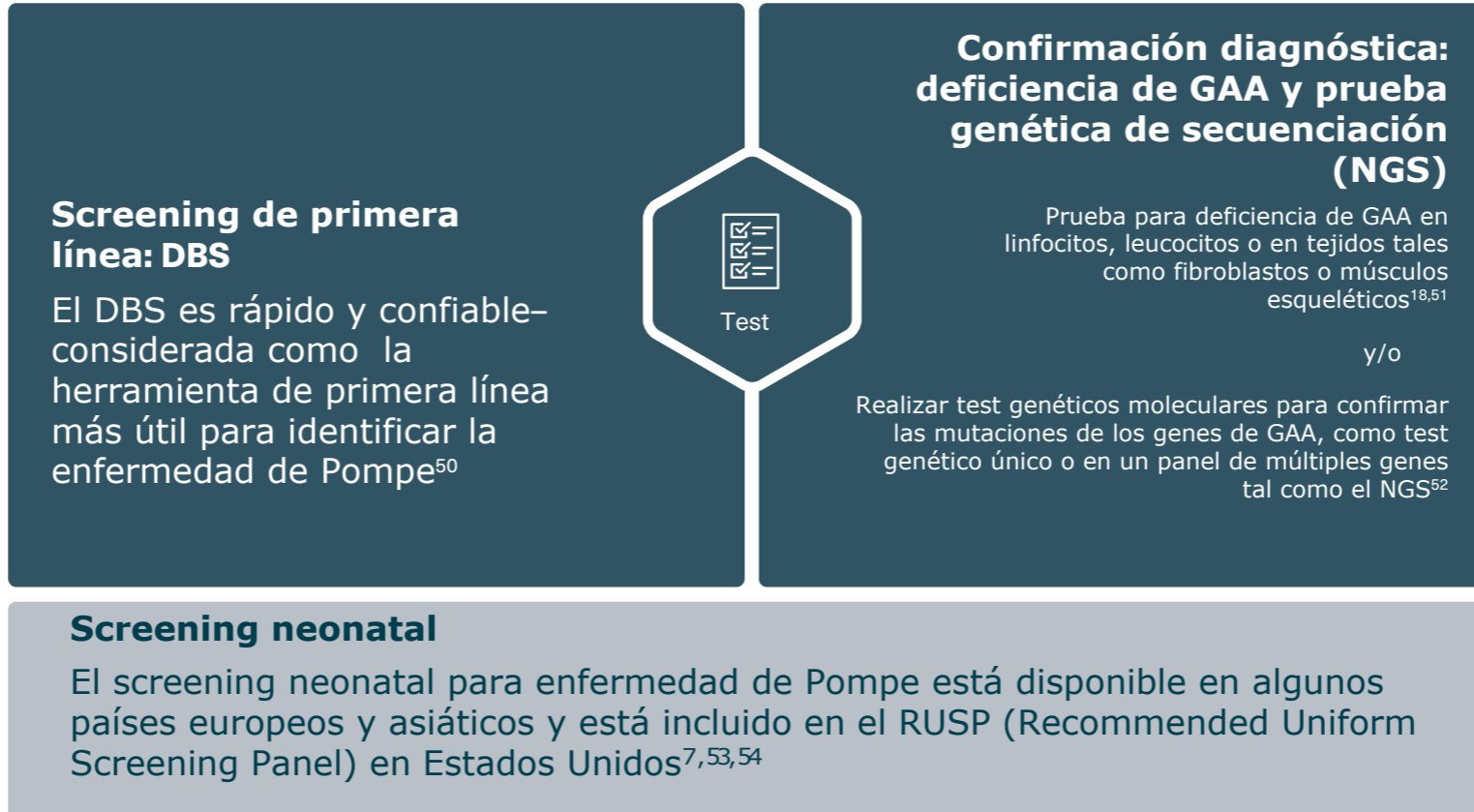


Referencias

19



Pruebas de testeo para enfermedad de Pompe



Inicio



Referencias





IOPD

En pacientes IOPD la actividad de la enzima GAA puede estar completamente ausente; si existe actividad residual, puede ser **<1% de lo normal³**



LOPD

En pacientes LOPD, la actividad de la enzima GAA se encuentra generalmente entre el **1% y 40% de lo normal³**

Testear actividad enzimática a través de un DBS es una forma simple y confiable para diagnosticar enfermedad de Pompe en los pacientes sintomáticos¹⁸



Inicio



Referencias



Estudio de caso de paciente: mujer de 39 años de edad con insuficiencia respiratoria progresiva⁵⁵

Paciente que presentó una historia de 3 años de dificultad respiratoria progresiva^{55,a}



Características clínicas:

- Dificultad progresiva para respirar⁵⁵
- Dificultad para respirar al ejercitarse o minutos después de acostarse⁵⁵
- Dificultad respiratoria excesiva al nadar⁵⁵
- Somnolencia diurna excesiva con cefaleas matutinas asociadas⁵⁵

Historia clínica:

- Puntuación de Epworth: 21 (de 24)⁵⁵
- Embolia pulmonar "no provocada" o sin causa aparente 6 años antes⁵⁵
- Síndrome de congestión venosa pélvica⁵⁵
- Terapia de base con anticoagulante permanente⁵⁵

a La escala de somnolencia de Epworth mide la somnolencia diurna a través de 8 cuestionarios con una escala de 4 puntos, de 0 ("nunca dormita") a 3 ("alta chance de dormir"), que evalúa la capacidad del paciente de dormir o quedarse dormido durante las actividades diarias comunes.⁵⁶



Inicio



Referencias



Características clínicas:

• Resultados de laboratorio

- Saturación de oxígeno ambiental: 97%⁵⁵
- Hemograma completo: normal⁵⁵
- Proteína C reactiva: normal⁵⁵
- CK: levemente elevada (624 U/L)⁵⁵

• Evaluación de movilidad

- Marcha levemente inestable⁵⁵
- Debilidad limitada al flexionar la cadera⁵⁵

• Resultados del test de función pulmonar

- Sentado CVF: 2,29 L; 82% de lo previsto⁵⁵
- Supino CVF: 0,92 L; 33% de lo previsto⁵⁵

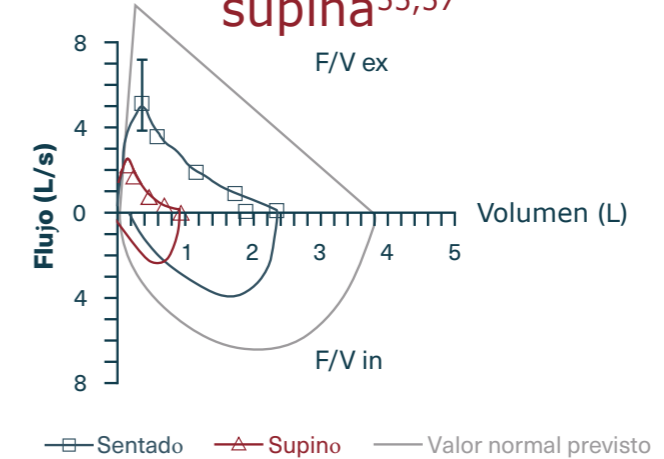
• Evaluación diurna de gases en sangre arterial

- Presión parcial de CO₂: 54 mmHg (límite superior normal: 45 mmHg)^{55,58}
- Presión parcial de oxígeno: 85 mmHg (rango normal: 85 a 95 mmHg)^{55,59}

• Polisomnografía nocturna

- Desaturación severa durante el movimiento ocular rápido durante el sueño REM (nadir 68% al ambiente)⁵⁵

Medidas de CVF en posición sentada y supina^{55,57}



Abreviaturas: V/F ex, Bucle flujo volumen expiratorio; V/F in, Bucle flujo volumen inspiratorio.

Resultados de screening diagnóstico:

- Test de gota seca – nivel de actividad enzimática α -glucosidasa: <0,1 L (Rango normal, 0,3-3,0)

Intervenciones terapéuticas:

- Ventilación binivel en modo temporizado espontáneo
- Esperando el inicio de la terapia específica de la enfermedad

En pacientes con enfermedad de Pompe, el permanente deterioro muscular puede llevar a insuficiencia respiratoria progresiva y a una variedad de otros síntomas debilitantes y potencialmente mortales²⁻⁴



Inicio



Referencias



El manejo multidisciplinario y precoz es fundamental para el tratamiento satisfactorio de la enfermedad de Pompe^{2,4}

Cuando sea posible, el manejo multidisciplinario debería ser liderado por un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedad de Pompe o en patologías similares, junto con el apoyo de especialistas apropiados²



Inicio



Referencias

24





Rehabilitación física:

- Terapia física
- Fisioterapia²
- Terapia ocupacional²
- Fonoaudiología²
- Dispositivos adaptativos y de asistencia²
- Intervención o cirugía ortopédica²



Soporte respiratorio

- Uso de oxígeno suplementario²
- Fisioterapia respiratoria²
- Aclaramiento de la vía aérea a través de tos asistida y otras técnicas²
- Ventilación mecánica²
- Tratamiento agresivo de las infecciones²



Tratamientos cardíacos (IOPD)

- Evaluación cardíaca frecuente y manejo de los síntomas²
- Precaución frente al uso de anestesia durante procedimientos quirúrgicos²



Soporte psicosocial

- Consejería individual/familiar^{2,60}
- Grupos de apoyo al paciente^{2,60}
- Grupos de defensa de pacientes^{2,60}
- Educación sobre la enfermedad^{2,60}
- Consejería genética²



Cuidados médicos generales

- Terapia nutricional u otras técnicas para garantizar una nutrición adecuada²
- Cuidado especial frente a la utilización de medicamentos y sus efectos colaterales y recomendaciones para el manejo post quirúrgico²
- Estrategias para prevenir y tratar infecciones²



Inicio



Referencias



Metas terapéuticas del tratamiento continuo de la enfermedad de Pompe

IOPD y LOPD

- Disminución de la acumulación de glucógeno lisosomal⁶¹
- Estabilizar o mejorar la función motora y la fuerza muscular^{2,61}
 - LOPD: capacidad de estar de pie, sentarse, caminar y subir escaleras^{2,61}
 - IOPD: capacidad de gateo, pararse y alimentarse²
- Estabilizar o mejorar la función respiratoria^{60,61}
 - CVF en posición vertical y supina^{2,7}
- Retrasar la necesidad de asistencia respiratoria^{60,61}
- Mejorar el estado nutricional y la capacidad de comer²
- Prevenir o retardar la aparición de complicaciones y comorbilidades^{2,61}

LOPD

- Retrasar la necesidad de asistencia para caminar^{2,60,61}
- Mantener o mejorar la calidad de vida^{60,61}
- Mejorar el estado de confort del paciente^{60,61}

IOPD

- Estabilizar o mejorar la función cardíaca²
- Promover el desarrollo motor y el crecimiento²

En pacientes con enfermedad de Pompe, el manejo multidisciplinario, precoz y continuo es fundamental para tratar los síntomas y mejorar los resultados^{2,4}



Inicio



Referencias



Diagnosticar y tratar la enfermedad de Pompe en forma precoz para ayudará a reducir el impacto en el paciente



En pacientes con enfermedad de Pompe, los síntomas de compromiso motor suelen ser más pronunciados, en cuanto a las manifestaciones respiratorias tempranas de debilidad muscular diafragmática, pueden presentarse a través de signos más sutiles^{1,5,7}



Las principales causas de muerte son insuficiencia cardiorrespiratoria (IOPD) e insuficiencia respiratoria (LOPD)^{2,3,29}

El testeo rápido y diagnóstico definitivo puede realizarse a través de un ensayo enzimático por DBS para GAA¹⁸ – considere el testear enfermedad de Pompe cuando observe:



400-2000
U/L

Debilidad muscular proximal progresiva con o sin insuficiencia respiratoria o hipercikemia persistente sin explicación (1,5 a 15x sobre valores normales; ~300-2.000 U/L)^{2,4,18-21}



Miopatía inespecífica para miembros y cinturas¹⁹



Miembro de la familia con enfermedad de Pompe³

El Diagnóstico y tratamiento precoz son esenciales para alcanzar las metas terapéuticas en pacientes con enfermedad de Pompe^{2,4}



Inicio



Referencias

27



Referencias: 1. Schüller A, et al. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(1):80-88. doi:10.1002/ajmg.c.31322. 2. Kishnani PS, et al; ACMG Work Group on Management of Pompe Disease. *Genet Med.* 2006;8(5):267-288. doi:10.1097/01.gim.0000218152.87434.f3. 3. Kishnani PS, et al. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S35-S43. 4. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. *Muscle Nerve.* 2009;40(1):149-160. doi:10.1002/mus.21393. 5. van Capelle CI, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):65. doi:10.1186/s13023-016-0442-y. 6. Ausems MGEM, et al. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(6):713-716. doi:10.1038/sj.ejhg.5200367. 7. Cupler EJ, et al; AANEM Consensus Committee on Late-Onset Pompe Disease. *Muscle Nerve.* 2012;45(3):319-333. doi:10.1002/mus.22329. 8. Chien YH, et al. *J Pediatr.* 2011;158(6): 1024-1027.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.11.053. 9. Kishnani PS, et al; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. *J Pediatr.* 2006;148(5):671-676. doi:10.1016/j.jpeds.2005.11.033. 10. Alejaldre A, et al. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(Suppl 2):S148-S154. doi:10.1016/j.nmd.2012.05.011. 11. Hirschhorn R, et al. In: Scriver CR, et al, eds. *The Metabolic Bases of Inherited Disease.* 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3389-3420. 12. Al Jasmi F, et al; the MENA Pompe Working Group. *BMC Neurology.* 2015;15:205. doi:10.1186/s12883-015-0412-3. 13. Thurberg BL, et al. *Lab Invest.* 2006;86(12):1208-1220. 14. Raben N, et al. *Mol Genet Metab.* 2010;101(4):324-331. doi:10.1016/j.ymgme.2010.08.001. 15. Chan J, et al. *Mol Genet Metab.* 2017;120(3):163-172. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.004. 16. Karabul N, et al. *JIMD Rep.* 2014;17:53-61. doi:10.1007/8904_2014_334. 17. Bernstein DL, et al. *Mol Genet Metab.* 2010;101(2-3):130-133. doi:10.1016/j.ymgme.2010.06.003. 18. Toscano A, et al. *Acta Myol.* 2013;32(2):78-81. 19. Preisler N, et al. *Mol Genet Metab.* 2013;110(3):287-289. doi:10.1016/j.ymgme.2013.08.005. 20. Manganelli F, et al. *Acta Myol.* 2013;32(2):82-84. 21. Moghadam-Kia S, et al. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(1):37-42. doi:10.3949/ccjm.83a.14120. 22. Rigter T, et al. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):448-455. doi:10.1016/j.ymgme.2012.09.017. 23. Mellies U, et al. *Respir Med.* 2009;103(4):477-484. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.009. 24. Boentert M, et al. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1735. doi:10.3390/ijms17101735. 25. Fuller DD, et al. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;189(2):241-249. doi:10.1016/j.resp.2013.06.007. 26. Hagemans ML, et al. *Neurology.* 2005;64(12):2139-2141. 27. Kishnani PS, et al; on behalf of the Pompe Registry Boards of Advisors. *Am J Med Genet.* 2013;161A(10):2431-2443. 28. Wokke JHJ, et al. *Muscle Nerve.* 2008;38(4):1236-1245. doi:10.1002/mus.21025. 29. Winkel LPF, et al. *J Neurol.* 2005;252(8):875-884. doi:10.1007/s00415-005-0922-9. 30. Schoser B, et al. *J Neurol.* 2017;264(4):621-630. doi:10.1007/s00415-016-8219-8. 31. Jaradeh S. Muscle disorders affecting oral and pharyngeal swallowing. *GI Motility Online website.* <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo35.html>. Published May 16, 2006. Accessed July 28, 2020. 32. Chaudhuri A, et al. *Lancet.* 2004;363(9413):978-988. doi:10.1016/S0140-6736(04)15794-2. 33. Hereditary myopathy with early respiratory failure. *Genetics Home Reference website.* <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-myopathy-with-early-respiratory-failure>. Reviewed September 2018. Accessed July 28, 2020. 34. Barohn RJ, et al. *Neurol Clin.* 2014;32(3):569-vii. doi:10.1016/j.ncl.2014.04.008. 35. Féasson L, et al. *Ann Readapt Med Phys.* 2006;49(6):289-300. doi:10.1016/j.annrmp.2006.04.015. 36. Gilchrist JM. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23(3):191-200. doi:10.1055/s-2002-33027. 37. Ozawa E, et al. *Mol Cell Biochem.* 1999;190:143-151. 38. Mah JK, et al. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(6):482-491. doi:10.1016/j.nmd.2014.03.008. 39. Barnabei MS, et al. *Compr Physiol.* 2011;1(3):1353-1363. doi:10.1002/cphy.c100062. 40. Limb-girdle muscular dystrophy. *Genetics Home Reference website.* <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/limb-girdlemuscular-dystrophy>. Reviewed September 2019. Accessed July 28, 2020. 41. Pegoraro E, et al. In: Pagon RA, et al, eds. *GeneReviews.* Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1408/>. Published June 8, 2000. Updated August 30, 2012. Accessed July 29, 2020. 42. Siciliano G, et al. *Acta Myol.* 2015;34(1):3-8. 43. Myasthenia gravis. *Genetics Home Reference website.* <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/myastheniagravis>. Reviewed June 2016. Accessed July 29, 2020. 44. Myasthenia gravis: what is it? *Harvard Health Publishing website.* https://www.health.harvard.edu/a_to_z/myasthenia-gravis-a-to-z. Published December 2018. Accessed July 29, 2020. 45. Smoyer-Tomic KE, et al. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012;13:103. doi:10.1186/1471-2474-13-103. 46. Inflammatory myopathies information page. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke website.* <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Inflammatory-Myopathies-Information-Page>. Published February 27, 2017. Accessed July 29, 2020. 47. Gazeley DJ, et al. *Ther Adv Musculoskeletal Disord.* 2011;3(6):315-324. doi:10.1177/1759720X11415306. 48. Polymyositis. *Johns Hopkins Medicine website.* <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/polymyositis>. Published February 27, 2017. Accessed July 29, 2020. 49. Mastaglia FL, et al. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(4):723-741. doi:10.1016/s0889-857x(02)00021-2. 50. Wagner M, et al. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(1):89-92. doi:10.1016/j.nmd.2012.09.004. 51. Okumiya T, et al. *Mol Genet Metab.* 2006;88(1):22-28. doi:10.1016/j.ymgme.2005.10.016. 52. Behjati S, et al. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):236-238. doi:10.1136/archdischild-2013-304340. 53. Bodamer OA, et al; on behalf of the Pompe Disease Newborn Screening Working Group. *Pediatrics.* 2017;140(suppl 1):S4-S13. doi:10.1542/peds.2016-0280C. 54. Recommended uniform screening panel. *Health Resources and Services Administration website.* <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>. Reviewed February 2020. Accessed July 29, 2020. 55. O'Callaghan C, et al. *Respirol Case Rep.* 2016;4(5):e00178. doi:10.1002/rcr2.178. 56. Johns MW. *Sleep.* 1991;14(6):540-545. 57. Wood KL. *Merck Manual Professional Version website.* <https://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/tests-of-pulmonary-function-pft/airflow,-lung-volumes,-and-flow-volume-loop>. Updated April 2020. Accessed July 29, 2020. 58. Messina Z, et al. *StatPearls.* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551648/>. Updated November 21, 2019. Accessed July 29, 2020. 59. Ortiz-Prado E, et al. *Am J Blood Res.* 2019;9(1):1-14. 60. Barba-Romero MA, Barrot E, et al. *Rev Neurol.* 2012;54(8):497-507. 61. Llerena JC Jr, et al. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(2):166-176. doi:10.1590/0004-282X20150194. 62. van der Ploeg AT, et al. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):768-e31. doi:10.1111/ene.13285.



Referencias



Folleto de Información al profesional Argentina



Folleto de Información al profesional Chile



Folleto de Información al profesional Uruguay

SANOFI GENZYME 

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS

Mayor información disponible a petición.

Argentina: Genzyme de Argentina S.A. - Av. Fondo de la Legua 161 - C.P. BJE1609 - Boulogne, Prov. de Buenos Aires, Argentina - Tel: (011) 4708-6900 - www.sanofi.com.ar

Chile: Sanofi-aventis de Chile S.A. - Av. Presidente Riesco 5435, of. 1802, Las Condes, Santiago, Chile Tel: 233408400 - www.sanofi.cl

Uruguay: Sanofi-aventis Uruguay S.A. - Héctor Miranda 2361 Oficinas 1001 - 1002, CP 11300 - Montevideo. Tel: 2710 3710 - www.sanofi.com.uy

