

Sustitución enzimática para la enfermedad de Pompe pediátrica

Primer paso hacia una curación

Kathryn R. Wagner, MD, PhD

Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) acaparó los titulares al anunciar su aprobación del primer corazón artificial totalmente implantable y el primer tratamiento específicamente diseñado para una miopatía: la sustitución enzimática para la miopatía metabólica llamada «enfermedad de Pompe». Los dos novísimos tratamientos se aplicarán a enfermedades graves y debilitantes y prolongarán la supervivencia entre su población de pacientes. Ambos tratamientos también son imperfectos y extraordinariamente costosos, lo que ha generado un debate ético. Mientras los neurólogos, los genetistas y los especialistas en ética piensan en el empleo de las terapias sustitutivas en las enfermedades metabólicas, y particularmente para la enfermedad de Pompe pediátrica, será útil recordar las lecciones que nos ha dado la historia sobre la creación de dispositivos de asistencia cardíaca.

Las enfermedades de depósito o tesarismosis lisosomales (TL) constituyen un gran grupo de trastornos hereditarios marcados por los efectos de la pérdida de una función enzimática lisosómica concreta y la acumulación de sustratos enzimáticos. Las TL son típicamente multisistémicas, progresivas y fatales, y con frecuencia afectan al sistema nervioso. Hasta hace muy poco, el tratamiento de las enfermedades lisosomales era meramente paliativo. Sin embargo, a partir de la TL más común, la enfermedad de Gaucher, se han hecho avances extraordinarios en el desarrollo de terapias de sustitución enzimática (TSE) eficaces. La enfermedad de Gaucher es resultado de una actividad insuficiente de la enzima glucocerebrosidasa y se caracteriza por organomegalia, anomalías óseas y, en algunos tipos, enfermedad neurológica progresiva. La TSE recombinante ha sido eficaz en la enfermedad de Gaucher en relación con la mejoría de las alteraciones sistémicas, como las manifestaciones hematológicas, hepáticas y ortopédicas, pero la enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica y no es eficaz para las manifestaciones neurológicas¹. En la enfermedad de Fabry, la TSE para tratar la deficiencia de la actividad de alfa-galactosidasa A parece estabilizar la función renal y disminuir el dolor, la neuropatía periférica y la función cardiovascular, con lo que, de ser una enfermedad fatal, ha pasado a ser un trastorno manejable². En el síndrome de Hurler-Scheie o

mucopolisacaridosis de tipo 1, la TSE para la deficiencia en alfa-L-iduronidasa reduce la organomegalia, aumenta el crecimiento y la movilidad articular; pero, igual que la TSE en otras TL, no tiene efecto alguno sobre la afectación del sistema nervioso central (SNC)³. Hace muy poco se publicaron los resultados de un estudio en fases II/III de la TSE en el síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis de tipo II⁴. La iduronato-2-sulfatasa recombinante humana disminuyó la organomegalia, aumentó la distancia de caminata y mejoró la función pulmonar. En un artículo de *NEUROLOGY*, Kishnani y colaboradores describen los resultados de un estudio en fases II/III del uso de alfa-glucosidasa (maltasa) ácida recombinante humana (AGArh) en la enfermedad de Pompe en el entorno pediátrico⁵, que demostró una prolongación de la supervivencia general y sin respirador en esta población.

La enfermedad de Pompe (déficit de maltasa ácida) es un trastorno del metabolismo del glucógeno (glucogenosis de tipo II) por insuficiencia de alfa-glucosidasa (maltasa) ácida lisosomal (AGA). El déficit de AGA hace que el glucógeno se acumule en diversos tejidos e interrumpa especialmente la función de los músculos esquelético y cardíaco. La aparición y la gravedad de esta enfermedad varían desde la primera infancia hasta la edad adulta. La forma infantil de la enfermedad de Pompe es invariablemente mortal debido a fallo cardiorrespiratorio. En el estudio de Kishnani y colaboradores, los controles históricos tenían una actividad de AGA < 1% y tuvieron síntomas, diagnóstico y miocardiopatía ya a los seis meses de edad. Sólo uno de los 61 controles históricos sobrevivió hasta la edad de 18 meses, mientras que, asombrosamente, 15 de los 18 pacientes tratados con TSE alcanzaron los 18 meses de vida. El tratamiento con AGArh redujo en el 88% el riesgo de muerte o de recibir cualquier tipo de respiración mecánica. Desafortunadamente, un importante porcentaje de los bebés supervivientes quedaron gravemente afectados: seis de ocho pacientes necesitaron ayuda para respirar; a cinco se los alimentó por tubo y cinco no experimentaron ninguna mejoría en sus capacidades motoras o funcionales.

Este estudio plantea cuestiones importantes. Es necesario explicar la amplia variación en cuanto al al-

cance de los beneficios de la TSE. La posibilidad de que los pacientes en quienes la enfermedad se presenta después de la primera infancia se beneficien de la TSE también justifica que se estudie detenidamente. En este sentido, viene a cuento un artículo de Kroos y colaboradores que se publica en *NEUROLOGY*⁶. Los autores descubrieron que pacientes con la enfermedad de Pompe con la misma mutación presentaban variaciones extremas en el espectro de la enfermedad: la edad de aparición variaba desde menos de un año hasta los 78 años de edad. Aunque ninguno de los pacientes descritos por Kroos y colaboradores presentaba la forma infantil, las observaciones de los autores apuntan a que hay otros factores que influyen sobre el avance de la enfermedad. Es más, en casos de aparición más tardía no se puede predecir la historia natural a partir de la lesión genética, ni siquiera de los antecedentes familiares.

Existen pocas opciones terapéuticas en neurología que produzcan resultados tan espectaculares como los de la AGArh en la enfermedad de Pompe infantil. Los descubrimientos de Kishnani y colaboradores también plantean cuestiones éticas: si el tratamiento convertirá un trastorno letal en un trastorno crónico grave; qué calidad de vida tendrán la persona afectada y su familia; cómo se tomarán las decisiones del final de la vida y, posiblemente, si nuestra sociedad tendrá los recursos adecuados para esta intervención. Investigadores británicos valoraron la relación coste/efectividad de las TSE actuales en la enfermedad de Gaucher, en la enfermedad de Fabry y en la mucopolisacaridosis de tipo I, y encontraron un coste por año de vida ajustado según calidad muy alto^{7,8}. La relación coste/calidad de vida será indudablemente alta para la AGArh. Sin embargo, esta primera terapia para la enfermedad de Pompe infantil es prometedora no solamente para el tratamiento de los bebés actuales, sino por lo que nos puede enseñar de cara al desarrollo de mejores tratamientos para futuros pacientes.

Denton Cooley implantó el primer corazón artificial en 1969 a modo de puente para el trasplante en

un paciente que sólo sobrevivió tres días. Hasta 1982 no volvió a hacerse ningún otro implante de corazón artificial. Este nuevo paciente, Barney Clark, sobrevivió casi cuatro meses rodeado de medios de comunicación y polémica acerca de su calidad de vida y de optimización de recursos sanitarios⁹. Pese a las discusiones, el desarrollo continuó. Desde entonces son muchos los pacientes que han recibido nuevas versiones de corazón artificial a modo de puente mientras esperan trasplantes o como tratamiento definitivo, lo que nos ha llevado hasta el primer corazón artificial totalmente implantable aprobado este año. Lo que quizá sea más importante es que miles de personas en todo el mundo se han beneficiado de los dispositivos de ayuda ventricular, tecnología que creció en paralelo y recibió las ventajas de la investigación relacionada con el corazón artificial. Del mismo modo, corresponde a los neurólogos y a los genetistas que tratan la enfermedad de Pompe infantil aprender ahora de sus experiencias con la AGArh para que los tratamientos para este trastorno continúen avanzando.

Referencias bibliográficas

1. Brady RO. Emerging strategies for the treatment of hereditary metabolic storage disorders. *Rejuvenation Research* 2006;9:237-244.
2. Levin M. Fabry disease. *Drugs Today* 2006;42:65-70.
3. Miebach E. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I. *Act Paediatr Suppl* 2005;94:58-60.
4. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8:465-473.
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2006;68:99-109.
6. Kroos MA, Pomponio RJ, Hagemans ML, et al. Broad spectrum of Pompe disease in patients with the same c-32-13T>G haplotype. *Neurology* 2006;68:110-115.
7. Connock M, Juarez-Garcia A, Few E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Health Technol Assess* 2006;10:20.
8. Connock M, Burls A, Frew E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease; a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10:24.
9. Jauhar S. The artificial heart. *N Engl J Med* 2004;350:542-544.