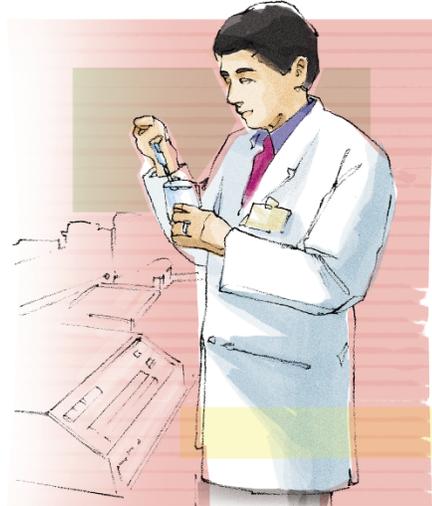




AVANCES MÉDICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE POMPE

En 1932, J. C. Pompe, anatomopatólogo holandés, describió el caso de un bebé de 7 meses con un corazón muy grande que había muerto poco después de ser ingresado en el hospital. Esta fue la primera mención al trastorno que más tarde se conoció como “enfermedad de Pompe” (obtén más información sobre la historia del Dr. Pompe en el anexo 1). Treinta años después, un científico belga descubrió que las personas que padecían la enfermedad de Pompe carecían de una enzima llamada **alfa-glucosidasa ácida** o **maltasa ácida**. Habitualmente, esta enzima se encuentra dentro



de un componente de la célula llamado **lisosoma**. Igual que todas las enzimas, la alfa-glucosidasa ácida tiene una labor concreta, que en este caso es ayudar a descomponer el glucógeno, un tipo de azúcar que se almacena en las células musculares y se libera cuando el organismo necesita energía. Sin esa enzima, el glucógeno se acumula en las células y debilita los músculos de todo el cuerpo. Desde que se descubrió la relación entre la alfa-glucosidasa ácida y la enfermedad de Pompe, investigadores de todo el mundo han buscado formas de sustituir la enzima que falta. Aunque todavía no existe una cura para la enfermedad de Pompe, la terapia de sustitución enzimática (TSE) proporciona a los pacientes la enzima (alfa-glucosidasa) de la que carecen. La enzima de sustitución ayuda a descomponer el glucógeno y evita que se acumule de manera anormal en las células.

La TSE es un tratamiento cuyo fin es reemplazar una enzima que falte o cuya deficiencia sea importante en personas diagnosticadas con enfermedad de Pompe. El tratamiento con TSE no supone una cura para la enfermedad de Pompe; es decir, no corrige el defecto genético subyacente.

P: ¿En qué consiste la terapia de sustitución enzimática? ¿Cómo puede ayudar a las personas con enfermedad de Pompe?

R: Las personas con enfermedad de Pompe tienen una cantidad limitada de la enzima lisosómica conocida como alfa-glucosidasa ácida (*acid alpha-glucosidase*, GAA), o incluso no presentan esta enzima. La terapia de sustitución enzimática (TSE) actúa sustituyendo la enzima GAA inexistente o deficiente. La sustitución enzimática se ha

AVANCES MÉDICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE POMPE

utilizado como enfoque de tratamiento para otros trastornos de almacenamiento lisosómico, como la enfermedad de Gaucher tipo 1 y la enfermedad de Fabry.

La TSE se crea mediante tecnología genética recombinante, un proceso que permite a los científicos alterar la composición genética de un organismo para producir proteínas humanas, incluidas enzimas. Este proceso se divide en tres etapas:

Etapas 1. Cultivación de células para producir enzimas humanas

La producción de TSE comienza con la introducción del gen humano de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) (la enzima deficiente en las personas con enfermedad de Pompe) en la estirpe celular.

Una vez que las células tengan el gen, comenzarán a fabricar la enzima GAA humana. Para que esto suceda, las células se conservan en condiciones especiales en grandes recipientes llamados biorreactores. Cada día, se extrae el líquido del biorreactor y la enzima que han producido esas células se recoge para su purificación.

Etapas 2. Purificación enzimática

La TSE debe cumplir estándares muy altos de pureza y seguridad. La enzima se purifica mediante un proceso llamado cromatografía en columna. La cromatografía es un método cuyo fin es separar y aislar las partes de una mezcla con el fin de eliminar las sustancias no deseadas. Conforme la enzima se mueve a través de varias columnas de cromatografía, se va purificando más.

Etapas 3. Llenado y acabado

Tras la purificación, se coloca la enzima en viales de vidrio estériles. Después de llenar los viales, se colocan en una liofilizadora durante unas 48 horas. En la liofilizadora, el agua se evapora de la enzima y deja una sustancia seca similar a una masa. En esta forma, la enzima es más estable. A lo largo del proceso de fabricación, se llevan a cabo múltiples pruebas con el objetivo de garantizar que el tratamiento cumpla con los estándares más altos. Cada vial se inspecciona antes de su aprobación y puesta a disposición de los pacientes.

La fabricación de TSE es un proceso complejo que dura varios meses y solo se puede lograr tras muchos años de desarrollo y pruebas.

La TSE se administra **por vía intravenosa** (se inyecta directamente en el torrente sanguíneo) para que pueda llegar a los músculos y descomponer el glucógeno que causa el daño cuando se acumula en las células. Aunque la TSE no supone una cura para la enfermedad de Pompe, puede ralentizar la progresión de la debilidad muscular

AVANCES MÉDICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE POMPE

y ayudar a mejorar la función muscular. La TSE es un tratamiento a largo plazo que se administra a intervalos periódicos. La dosis depende del peso o la edad del paciente.

Actualmente, hay varios tratamientos de última generación disponibles y en investigación. Para obtener más información, consulta la sección de información de Pompe Connections, el sitio web de la Asociación Internacional de Pompe (*International Pompe Association*, IPA) o ponte en contacto con las organizaciones de pacientes de tu país.

P: ¿En qué consiste el proceso para desarrollar nuevos tratamientos?

R: El proceso de desarrollo, prueba y obtención de la aprobación de nuevos tratamientos conlleva muchos pasos fundamentales y puede durar aproximadamente diez años desde el desarrollo preclínico hasta la aprobación del medicamento. A continuación, se expone una descripción general de las etapas del desarrollo de medicamentos en Estados Unidos.

Pruebas preclínicas:

Se llevan a cabo para evaluar la seguridad de un tratamiento en investigación antes de la administración a seres humanos y para evaluar el potencial del tratamiento para influir en una enfermedad. En esta etapa, los científicos prueban el tratamiento en un laboratorio y mediante experimentos con animales, con el fin de recopilar datos de seguridad y evaluar la actividad biológica en la enfermedad objetivo.

Ensayos clínicos:

Son estudios de investigación en los que se evalúa el funcionamiento de los nuevos enfoques médicos en las personas. En cada estudio se responde a preguntas científicas y se intentan encontrar mejores formas de prevenir, detectar, diagnosticar o tratar una enfermedad. Además, en los ensayos clínicos se puede comparar un tratamiento nuevo con uno actual.

Cada ensayo clínico tiene un protocolo o plan de acción para su realización. En el plan se describe lo que se hará en el estudio, cómo se llevará a cabo y por qué es necesaria cada parte del estudio. Cada estudio tiene sus propias normas sobre quién puede participar. En algunos estudios se necesitan voluntarios con una determinada enfermedad. En otros se necesitan personas sanas y en otros solo hombres o mujeres.

En Estados Unidos, un comité independiente de médicos, estadísticos y miembros de la comunidad debe aprobar y supervisar el protocolo. Se aseguran de que los riesgos sean limitados y los posibles beneficios merezcan la pena.

Los ensayos clínicos tienen 4 fases:

AVANCES MÉDICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE POMPE

Ensayo clínico en fase I

Los ensayos clínicos en fase I se llevan a cabo para probar una nueva intervención biomédica por primera vez en un pequeño grupo de personas (p. ej., 20-80) con el fin de evaluar la seguridad (p. ej., para determinar un intervalo de dosis seguro e identificar los efectos secundarios).²

Ensayo clínico en fase II

Los ensayos clínicos en fase II se realizan para analizar una intervención en un grupo más grande de personas (varios centenares) para determinar la eficacia (es decir, si funciona según lo previsto) y para evaluar aún más su seguridad.²

Ensayo clínico en fase III

Los estudios en fase III se llevan a cabo para evaluar la eficacia de una intervención en grandes grupos de participantes del ensayo (de cientos a miles) mediante la comparación de la intervención con otras intervenciones estándar o experimentales (o con la atención estándar no intervencionista). Además, se utilizan para supervisar los acontecimientos adversos y recopilar información necesaria para que la intervención se utilice de forma segura.²

Ensayo clínico en fase IV

Los estudios en fase IV se realizan tras la comercialización de una intervención. El objetivo de estos estudios es supervisar la eficacia de la intervención aprobada en la población general y recopilar información sobre cualquier acontecimiento adverso asociado al uso generalizado durante periodos de tiempo más largos.²

Una vez que el tratamiento esté en el mercado, se pueden llevar a cabo estudios adicionales para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento durante el uso habitual o para estudiar el tratamiento en nuevos segmentos de la población de pacientes.¹

¹ Understanding Clinical Trials: <http://clinicaltrials.gov/ct2/info/understand>

² <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/what-clinical-trial/phases-clinical-trials>

AVANCES MÉDICOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD DE POMPE

P: ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos de participar en un ensayo clínico?

R: En el caso de trastornos raros como la enfermedad de Pompe, participar en un estudio de investigación puede dar a los pacientes acceso a tratamientos experimentales que podrían mejorar, salvar o prolongar su vida. Los programas de acceso ampliado podrían proporcionar tratamiento a pacientes cuya enfermedad sea más grave que, de otro modo, podrían no ser aptos para participar en un ensayo clínico. Los estudios aleatorizados formados por un mayor número de pacientes (aunque asignados a diferentes grupos para comparar tratamientos) podrían dar a las personas cuya enfermedad sea menos grave la oportunidad de comenzar tratamiento antes de que la debilidad muscular haya progresado más allá de una discapacidad leve. Como se lleva a cabo una supervisión minuciosa de su estado de salud, la inscripción en un ensayo clínico también le da acceso a la atención médica por parte de expertos en la enfermedad de Pompe.

Antes de decidir si participar en un ensayo clínico, es importante sopesar los posibles riesgos y los beneficios. Lee el protocolo y habla con tu médico (o el de tu hijo/a) para hacerte una idea mejor de las posibilidades de que te acepten en el ensayo clínico y de cuánto tiempo podría pasar antes de que puedas comenzar el tratamiento. Piensa en cómo la participación en el ensayo podría afectar a tu salud, a tu familia, a tu trabajo y a cualquier otro aspecto que te resulte importarte. Asegúrate de preguntar qué tipo de apoyo habría disponible para ti si decides inscribirte. Asegúrate también de preguntar si alguno de tus gastos estaría cubierto si tienes que desplazarte cualquier distancia hasta el centro del estudio.

P: ¿Cómo puedo saber qué ensayos clínicos se están llevando a cabo en mi zona? Consulta la sección “Más información” y el folleto sobre terapia génica de Pompe Connections.

Esta información está diseñada para proporcionar información general sobre los temas tratados. Se distribuye como un servicio público por parte de la Asociación Internacional de la Enfermedad de Pompe (International Pompe Association, IPA), con el conocimiento de que la IPA no está dedicada a prestar servicios médicos u otro tipo de servicios profesionales. La medicina es una ciencia en continua evolución. El error humano y los cambios en la práctica impiden certificar la precisión absoluta de un material tan complejo. Se hace necesario, pues, la confirmación de esta información mediante la consulta de otras fuentes, especialmente del médico.