

Efectividad y seguridad de LDL-aféresis en xantomatosis cerebrotendinosa

CT2016/01

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de
Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

Efectividad y seguridad de la LDL-aféresis en xantomatosis cerebrotendinosa

CT2016/01

Santiago de Compostela, junio de 2016

Dirección

Rosendo Bugarín González

Autores

Leonor Varela Lema

Documentalista

Teresa Mejuto Martí

XUNTA DE GALICIA

SERVICIO GALEGO DE SALUD

AGENCIA GALLEGA PARA LA GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO EN SALUD (ACIS)

UNIDAD DE ASESORAMIENTO CIENTÍFICO-TÉCNICO (avalia-t)

Para citar este documento:

Leonor Varela Lema. **Efectividad y seguridad de la LDL-aféresis en xantomatosis cerebrotendinosa**. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS). Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) 2016. Serie Avaluación de Tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2016/01.

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, agradece a la **Dra. María Fernanda López Fernández**, del Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t)**, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Declaración de intereses: la autora declara que no ha existido ningún tipo de conflictos de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Servicio Gallego de Salud
Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS
Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t
San Lázaro, s/n
15781- Santiago de Compostela
Teléfono: 881 541831 **Fax:** 881 542854
Página web: <http://avalia-t.sergas.es>
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es
DL: C 1616-2016

INDICE

INDICE.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE TABLAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	9
RESUMEN.....	11
SUMMARY.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	15
1 INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 Características de la xantomatosis cerebrotendinosa.....	17
1.1.1 <i>Etiología</i>	17
1.1.2 <i>Epidemiología</i>	17
1.1.3 <i>Manifestaciones clínicas</i>	17
1.1.4 <i>Diagnóstico</i>	18
1.1.5 <i>Tratamiento</i>	18
1.2 LDL-aféresis.....	19
1.2.1 <i>Fundamento</i>	19
1.2.2 <i>Procedimientos de LDL-aféresis</i>	20
1.2.3 <i>Indicaciones de la LDL-aféresis</i>	23
2 OBJETIVOS.....	25
3 MÉTODOS.....	27
3.1 Búsqueda bibliográfica.....	27
3.1.1 <i>Estrategia de búsqueda</i>	27
3.1.2 <i>Selección de estudios</i>	27
3.1.3 <i>Extracción de datos y síntesis de información</i>	27
3.1.4 <i>Evaluación de la calidad</i>	27
4 RESULTADOS.....	29
4.1 Resultados de la búsqueda.....	29
4.2 Resultados de los estudios.....	29
4.2.1 <i>Características generales</i>	29
4.2.2 <i>Efectividad</i>	29
4.2.3 <i>Seguridad</i>	30
4.3 Coste del tratamiento.....	30
4.4 Aspectos organizativos.....	31
5 DISCUSIÓN.....	33
6 CONCLUSIONES.....	35
7. RECOMENDACIONES.....	37

8. BIBLIOGRAFÍA.....	39
ANEXOS.....	43
ANEXO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	43
ANEXO B. ESCALA DE VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA SERIES DE CASOS (IHE).....	45
ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS

AQDC: ácido quenodesoxicólico

CTX: xantomatosis cerebrotendinosa

DALI: adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión

DSA: adsorción por sulfato de dextrano

HELP: precipitación extracorpórea de proteínas de baja densidad inducida por heparina

HF: hipercolesterolemia familiar

IA: Inmunoadsorción

LDL: lipoproteínas de baja densidad

RMN: resonancia magnética nuclear

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Estimación de costes para el sistema de aféresis TheraSorb Life 18.....	31
Tabla 2: Características y resultados de los estudios incluidos en la revisión.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema general del procedimiento de la LDL aféresis.....	19
Figura 2: Sistema Plasmát Futura (izq) y Sistema LDL-Therasorb (dcha).....	21
Figura 3: Sistema Liposorber LA-15 (izq) y DALI (dcha).....	22

RESUMEN

Introducción: la xantomatosis cerebrotendinosa es una enfermedad congénita ultrarrara, que puede derivar en importantes complicaciones neurológicas graves si no se diagnostica y trata precozmente. La terapia de reemplazo con ácido quenodesoxicólico (AQDC) asociada o no a los inhibidores de la HMG-Co A reductasa constituye el tratamiento estándar pero muchos pacientes diagnosticados en edad adulta no responden al tratamiento o dejan de hacerlo después de un tiempo, sufriendo un deterioro neurológico progresivo, que puede llegar a ocasionar la muerte. La LDL-aféresis se ha planteado como una posible opción alternativa para estos pacientes.

Objetivos: evaluar la efectividad y seguridad de la LDL-aféresis en el tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa.

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica sin límite temporal y hasta junio 2016, en las principales bases de datos biomédicas automatizadas (PubMed, Embase, CRD, Cochrane, etc). Dado la escasez de literatura, se consideraron para evaluación todos los estudios originales publicados en revistas científicas en español, francés, inglés, portugués o italiano que proporcionaron datos primarios sobre la efectividad y seguridad de este procedimiento. Los resultados fueron resumidos en tablas de evidencia y sintetizados cualitativamente.

Resultados: se incluyeron cuatro estudios originales. Todos son análisis descriptivos de un solo caso o series muy pequeñas. En total, incluyen 9 pacientes, cuya edad varía entre los 24 y los 54 años. Todos emplean el procedimiento LDL-aféresis en combinación con QDCA y/o estatinas. El seguimiento máximo es de 14 meses. Uno de estos pacientes no mejora significativamente a pesar de conseguir una normalización de los niveles de colestanol. En otros tres se hace referencia a ligeras mejoras en la sintomatología neurológica, aunque no se emplean escalas objetivas para su valoración. Únicamente un paciente, en el que se realiza una aféresis de LDL y HDL, comporta una mejora neurológica sustancial.

Discusión: el uso de la LDL-aféresis es controvertido, fundamentalmente porque se trata de una técnica invasiva, sin una base clínica demostrada y para la cual prácticamente no existe evidencia científica. Con la excepción de un caso, todos los pacientes tratados inician la LDL-aféresis de forma simultánea a los otros tratamientos, no pudiendo conocer el efecto diferencial de los mismos, aunque los autores de estos estudios argumentan que el efecto beneficioso no se puede atribuir al AQDC o a las estatinas, ya que estas son de acción lenta.

Conclusiones: la evidencia científica disponible respecto a la efectividad de LDL-aféresis en xantomatosis cerebrotendinosa es prácticamente nula y carece de validez clínica. La información publicada pone de manifiesto que actualmente no existe un

acuerdo general respecto a la pauta terapéutica y los pocos estudios existentes muestran resultados contradictorios, no quedando claro si la LDL-aféresis realmente contribuye mejorar los síntomas neurológicos y/o enlentecer la progresión de la enfermedad.

Recomendaciones: el tratamiento de primera línea de la xantomatosis cerebrotendinosa debe basarse en la terapia de reemplazo de ácido quenodesoxicólico, sola o en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El uso de la LDL-aféresis debe valorarse con precaución, y siempre en el ámbito de un estudio de investigación, restringiendo su aplicación a pacientes altamente seleccionados. Teniendo en cuenta el importante grado de incertidumbre que existe, sería importante desarrollar un protocolo de seguimiento clínico bien definido y criterios objetivos de eficacia.

SUMMARY

Introduction: Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) is an ultra-rare congenital disease which can cause important and severe neurological complications if not diagnosed and treated early. Chenodeoxycholic acid (CDCA) replacement therapy, alone or in combination with HMG-CoA reductase inhibitors, constitutes the standard therapy, though many patients diagnosed at adult age do not respond to the treatment or stop doing so after with time, suffering a progressive neurological deterioration which can lead to death. LDL-apheresis has been proposed as a possible alternative option for such patients.

Objectives: To assess the effectiveness and safety of LDL-apheresis for the treatment of CTX.

Methods: A systematic search of the scientific literature was performed covering the main computerised biomedical databases (PubMed, Embase, CRD, Cochrane, etc.). Due to the scarce literature found, we considered all original studies published in scientific journals in Spanish, French, English, Portuguese or Italian, which provided primary data on the effectiveness and safety of this procedure. The results were summarised in evidence tables and qualitatively synthesised.

Results: A total of four original studies were included. All were descriptive analyses of case studies or very small series. They included a total of 9 patients, with ages ranging from 24 to 54 years. The LDL apheresis procedure, in combination with QDCA and/or statins, was used in all cases. The maximum follow-up period was 14 months. One of the patients did not improve significantly, despite achieving normalisation of cholestanol levels. A slight improvement in neurological symptomatology was reported in the other three, though objective scales were not used for their evaluation. Only one patient, which received LDL and HDL apheresis, displayed substantial neurological improvement.

Discussion: The use of LDL-apheresis is controversial, fundamentally because it is an invasive technique for which there is no proven clinical basis and practically no scientific evidence. Except for one case, all patients received LDL-apheresis in conjunction with other treatments, making it difficult to determine how each option contributes to the final effect. The authors of these studies argue that the beneficial effect cannot be attributed to either CDCA or statins, since both are slow-acting.

Conclusions: Available scientific evidence on the effectiveness of LDL-apheresis in CXT is practically nil and lacks clinical validity. The published information highlights the fact that currently there is no general agreement as regards to the treatment schedule, and the few studies that do exist display contradictory results, leaving important uncertainties as to whether LDL-apheresis really serves to improve the neurological symptoms and/or slow disease progression.

Recommendations: The first-line treatment for CXT should include CDCA replacement therapy, alone or in combination with HMG-CoA reductase inhibitors. The use of LDL-

apheresis should be assessed with caution, and always in the context of a research study, with its application being restricted to highly selected patients. Bearing in mind the important degree of uncertainty that exists, it is essential that a well-defined clinical follow-up protocol and objective efficacy criteria be drawn up

JUSTIFICACIÓN

En Galicia la LDL-aféresis es una técnica incorporada a la cartera de servicios del “Servizo Galego de Saúde” por resolución del 8 de septiembre de 2011 para el tratamiento de hipercolesterolemia familiar homocigota. El siguiente informe fue realizado a petición de Asistencia Sanitaria para evaluar la ampliación de la indicación de esta técnica para el tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Características de la xantomatosis cerebrotendinosa

1.1.1 *Etiología*

La xantomatosis cerebrotendinosa (CTX) es una enfermedad metabólica congénita, de carácter autosómico recesivo, causada por mutaciones en el gen CYP27A1 (cromosoma 2q33-qter) (1, 2). Las mutaciones originan un déficit de la enzima 27 α -esterol hidroxilasa, que es responsable de catalizar el primer paso de la oxidación de la cadena lateral del esterol, interrumpiendo la síntesis inicial de los ácidos biliares. Como consecuencia, se altera la composición de los ácidos biliares (incremento de ácido cólico, ácido quenodeoxicólico y alcoholes biliares C-27 polihidroxiados) y aumentan los niveles de colestanol y colesterol, acumulándose el colestanol en los tejidos, fundamentalmente a nivel del cerebro, lentes oculares y tendones.

1.1.2 *Epidemiología*

Se trata de una enfermedad ultrarrara. Según la información facilitada en la base de datos de Orphanet (<http://www.orpha.net>) se han descrito alrededor de 300 pacientes con CTX a nivel mundial. Aunque no existe un consenso respecto a la prevalencia real se ha propuesto que esta enfermedad puede afectar a 1/50.000 caucásicos.

Entre 1992 y 2008 se diagnosticaron 25 pacientes con CTX en la “Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica” (Santiago de Compostela) y Hospital Ramón y Cajal (Madrid) (3). Teniendo en cuenta que estos son los principales centros de referencia en nuestro país, los autores calculan una prevalencia mínima de 1/1 600 000 en España, aunque estiman que esta cifra podría estar infravalorada.

1.1.3. *Manifestaciones Clínicas*

Los pacientes con CTX presentan múltiples manifestaciones clínicas, de carácter neurológico y no neurológico. La edad media de aparición de los síntomas es de 19 años, aunque la edad media de diagnóstico es de 30-40 años (rango: 25-65) (3-6).

Los síntomas de carácter neurológico constituyen una de las primeras manifestaciones clínicas de esta enfermedad y estos pueden ser muy variados (3-7). En la literatura se han descrito casos con discapacidad intelectual, demencia, síntomas psiquiátricos (trastornos de personalidad, depresión, agitación, alucinaciones, suicidio), signos piramidales, signos cerebelosos, ataxia progresiva, distonía y epilepsia y mioclonia palatina. En el estudio español, el 32% de los pacientes presentaba discapacidad intelectual, un 92% signos piramidales, un 76% signos cerebelosos y un 64% neuropatía periférica (3). De forma general, los signos piramidales y cerebelosos suelen aparecer entre los 20-30 años de edad (8). Algunos pacientes también manifiestan signos extrapiramidales (distonía y parkinsonismo atípico y neuropatías periféricas).

Las cataratas y diarrea crónica también constituyen síntomas comunes y suelen aparecer durante la infancia. El 92% de los pacientes diagnosticados en nuestro país presentaron cataratas y/o diarrea (3). El 56% también presentaron xantomas del tendón, aunque su aparición fue más tardía (segunda o tercera década de vida).

Se han descrito casos de aparición precoz de enfermedad cardiovascular, aterosclerosis y osteoporosis (3-7). Asimismo, se ha observado que los pacientes presentan con frecuencia anomalías del sistema nervioso periférico en los estudios electrofisiológicos (4).

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la CTX se basa fundamentalmente en la clínica, pruebas bioquímicas y de neuroimagen y análisis genético (4, 8) . Se debe sospechar de CTX ante la aparición de síntomas neurológicos y xantomas en la juventud, aunque esta sintomatología puede no aparecer hasta la edad adulta. A nivel bioquímico, cursa con presencia de niveles plasmáticos elevados de colestanol y un aumento de los niveles de alcoholes biliares asociado a una disminución de la concentración de ácido quenodexosicólico. El análisis por espectrometría de masas se puede emplear, por tanto, para un diagnóstico temprano en niños, detectando los metabolitos alcohólicos de la bilis. La tomografía computarizada craneal muestra la presencia de hipodensidades a nivel de los hemisferios cerebelosos. Los hallazgos de resonancia magnética craneal incluyen típicamente una hiperintensidad en la secuencia T2 bilateral y simétrica de los núcleos dentados, sustancia blanca periventricular, gánglios de la base y tronco del encéfalo, así como una atrofia cortico-subcortical generalizada.

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de xantoma como sitosterolemia e hiperlipidemia (especialmente tipo IIa, conocida como hipercolesterolemia familiar), y para los niños que presentan colestasis, todas las otras causas de colestasis neonatal (4).

Mignarri et al (9) han propuesto un índice de sospecha, establecido mediante una puntuación ponderada calculada en base a indicadores. Las cataratas, la diarrea y la ictericia colestática se consideran indicadores fuertes, junto con los signos neurológicos como el retraso mental, problemas psiquiátricos, ataxia, paraparesia espástica y las anomalías en la resonancia magnética nuclear (RMN). Los xantomas de tendón constituyen un indicador muy fuerte, al igual que otro hermano afectado. Niveles de colestanol elevados o un valor total ≥ 200 , con presencia de un indicador muy fuerte o cuatro fuertes, indicarían la necesidad de un análisis genético.

1.1.5. Tratamiento

La terapia de reemplazo de ácido quenodesoxicólico (AQDC) constituye el tratamiento de primera línea. El AQDC normaliza la síntesis de los ácido biliares (desaparición de alcoholes biliares del plasma bilis y orina) y reduce la concentración de colestanol (10, 11). Facilita la adsorción intestinal de lípidos micelares y vitaminas liposolubles, reduciendo la diarrea crónica y progresión de cataratas. Según la información publicada,

el AQDC permite estabilizar las manifestaciones clínicas y evitar la progresión y el empeoramiento en algunos pacientes, aunque su efectividad para revertir significativamente el déficit neurológico o los síntomas preexistentes no está clara (11, 12). Según los resultados de un estudio transversal realizado en 15 pacientes diagnosticados en la edad adulta, se estima crucial administrar el tratamiento en etapas precoces de la enfermedad. En este estudio se observó que la evolución fue significativamente peor en los pacientes tratados después de los 25 años que en los que recibieron tratamiento antes de esta edad. De hecho, cinco pacientes que empezaron después de los 25 años continuaron deteriorando a pesar del tratamiento (13). Lionnet et al (5), observan que únicamente 8 de los 15 casos diagnosticados en Francia en la edad adulta, mejoran con el AQDC. Todos estos pacientes presentaron mejorías iniciales (ataxia, nivel cognitivo, marcha, diarrea) pero cuatro empeoraron después de un tiempo y se produjeron 4 muertes (26%). En estudios aislados, se ha observado que el tratamiento en edad pediátrica normaliza los hallazgos electroencefalográficos, previene el deterioro motor y mejora el coeficiente intelectual, pero el estudio de mayor seguimiento es de 5 años, requiriéndose mayor tiempo de seguimiento para valorar la evolución a largo plazo (14, 15).

El uso combinado de AQDC con inhibidores de la HMG-Co A reductasa (pravastatina, lovastatina, simvastatina) se considera una opción alternativa. Se ha observado que el tratamiento con AQDC reduce los alcoholes biliares pero ocasiona un aumento del colesterol, triglicéridos y un LDL-colesterol. Por el contrario las estatinas reducen el colesterol pero no consiguen normalizar los ácidos biliares o colestanol (11, 16). La combinación de ambos mejora el metabolismo lipoproteico, suprime la síntesis de colesterol y potencia la reducción de los niveles de colestanol y alcoholes biliares (17). En el estudio de Kuriyama se evita la progresión de la enfermedad en los 7 pacientes tratados pero no se observa mejoría clínica en ninguno de los pacientes (17). En la serie española, en la que el 24% de los pacientes reciben AQDC y el 72% terapia combinada de AQDC y estatinas, se observa que únicamente el 28% de los pacientes permanecen estables (media: 38 años) (3). El 60% presencian una evolución negativa (5 tratados con AQDC, 9 tratamiento combinado y 1 no tratado) y 5 (20%) mueren durante los 7 años de seguimiento.

También se ha propuesto el uso de otras terapias de reemplazo con el ácido usodesoxicólico, el ácido cólico o el ácido taurocólico, aunque el único estudio que evalúa la efectividad de estos ácidos ha mostrado su ineficacia para reducir los niveles de colestanol (18). A día de hoy, la LDL-aféresis se postula en Orphanet como una opción que carece de validez clínica.

1.2 LDL-aféresis

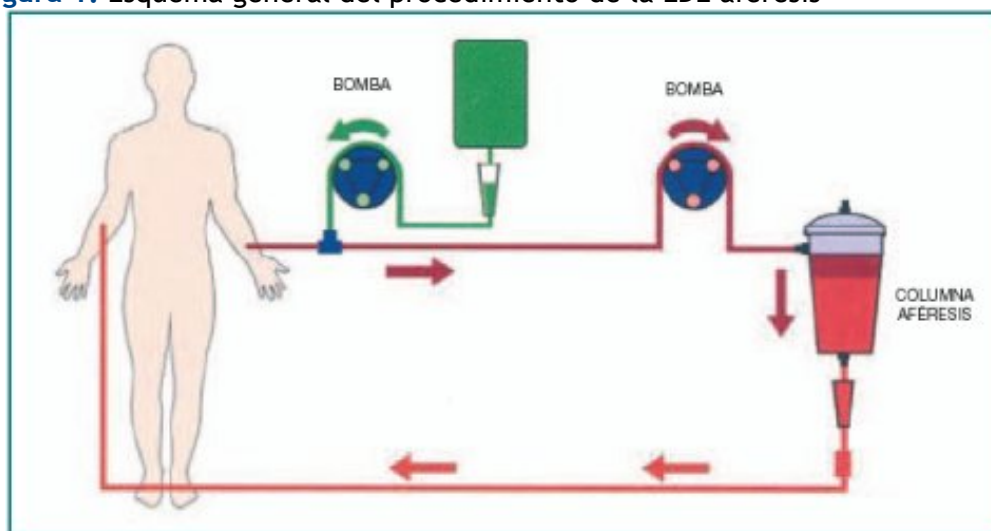
1.2.1. *Fundamento*

La aféresis, como modalidad terapéutica, es un procedimiento extracorpóreo que tiene como principal finalidad extraer del torrente sanguíneo aquellos componentes patógenos

responsables de una enfermedad, contribuyendo de esta forma a su tratamiento. Los componentes a extraer y eliminar abarcan anticuerpos, inmunocomplejos circulantes, paraproteínas, lipoproteínas y tóxicos, entre otros. Los términos plasmaféresis, leucaféresis, eritrocitaféresis o trombocitaféresis describen el elemento específico de sangre que es eliminado en cada caso (19).

La aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un procedimiento por el que se persigue la depuración extracorpórea de lipoproteínas aterogénicas. Su primera aplicación exitosa data de 1967, aunque no fue hasta la siguiente década que se pudo demostrar que el recambio en sujetos con hipercolesterolemia familiar hacía regresar los xantomas tendinosos y estabilizaba las lesiones aortocoronarias (20).

Figura 1: Esquema general del procedimiento de la LDL aféresis



Esquema del procedimiento de la LDL-aféresis

1.2.2. Procedimientos de LDL-aféresis

Existen distintos procedimientos aferéticos para la eliminación de LDL. El primer método utilizado para la extracción de LDL colesterol consistía en un intercambio total de plasma. Este método, aunque efectivo, presentaba ciertos inconvenientes al no ser un método selectivo, aumentando el riesgo de sangrado e infecciones. La plasmaféresis de filtración en cascada o doble filtración, desarrollada a continuación, empleaba un segundo filtro con una membrana hueca microporosa y permitía la filtración diferencial del LDL colesterol y las macroproteínas (19). Actualmente, contamos con cuatro sistemas para LDL-plasmaféresis comercializados: filtración diferencial por membrana mejorada con la adición de nuevos filtros, precipitación extracorpórea inducida por heparina extracorpórea (HELP), inmunoadsorción (IA), adsorción de LDL con sulfato de dextrano (DSA). Los tratamientos que emplean sangre total incluyen la adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión (DALI) y una variante con DSA (21).

Como características generales, resaltar que todos los procedimientos pueden realizarse con una frecuencia semanal, quincenal o mayor, dependiendo del contexto clínico, mediante acceso vascular periférico (16-18 G), con una tasa de flujo de unos 40-100 ml/minuto, lo que permite un recambio de 2.000-10.000 ml/sesión, en un tiempo de 1.5 a 3-4 horas.

✓ Precipitación extracorpórea de LDL-aféresis inducida por heparina

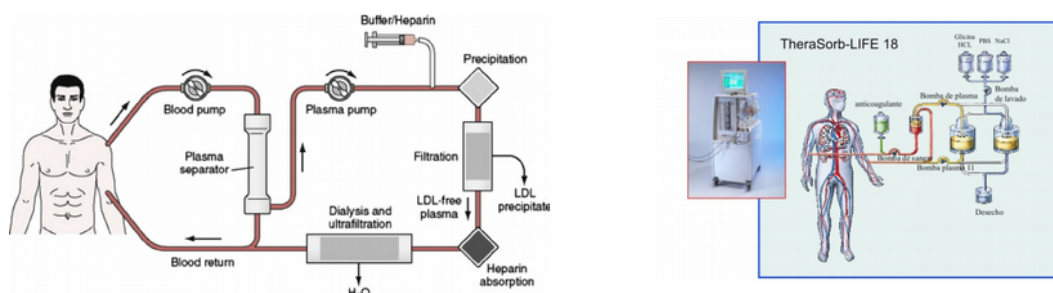
En la LDL-aféresis inducida por heparina extracorpórea el plasma y las células se separan mediante un disco separador de plasma y se mezclan con un tampón de acetato sódico (PH 4,84) que contiene heparina. Las partículas que contienen apo B son precipitadas por la heparina al estar en medio ácido y se eliminan a través de un filtro de fibra de policarbonato, empleándose un filtro de dietilaminoetil celulosa para adsorber el exceso de heparina. Tras restaurar el PH, el exceso de fluido se elimina por diálisis/ultrafiltración y el plasma tratado se mezcla con la células sanguíneas del filtro de plasma y se devuelve al paciente. Los procedimientos se realizan con el sistema Plasmator Secura o Futura (B. Braun Medical Inc.) (19, 20).

✓ La inmunoadsorción

La IA elimina selectivamente moléculas de LDL del plasma utilizando anticuerpos frente a la apolipoproteína B. En la inmunoadsorción el plasma es perfundido alternativamente a través de dos columnas de inmunoadsorción. Antes de que el plasma se sature con las lipoproteínas adsorbidas el flujo de plasma se cambia hacia la otra columna, de forma que mientras una columna se utiliza para la adsorción la otra se regenera glicina (PH 2,4) y es lavada con una solución salina amortiguada con fósforos para liberar las moléculas de LDL adsorbidas. El plasma tratado se mezcla nuevamente con los componentes celulares y se devuelve al paciente. El procedimiento completo suele durar entre 3 y 4 horas y cada paciente tiene dos columnas dedicadas a su uso exclusivo y que sirven para unas 40 sesiones (aproximadamente 1 año). En los intervalos de tratamiento, las columnas son almacenadas a 4°C con solución ácida sódica para su conservación (18, 19) .

Actualmente existen dos sistemas disponibles, el sistema LDL-Therasorb (Miltenya Biotec, Germany) y el LDL y Lp (a)-Excorim system (Fresenius, Germany).

Figura 2: Sistema Plasmator Futura (izq) y Sistema LDL-Therasorb (dcha)



✓ Adsorción de LDL mediante sulfato de dextrano (DSA)

Esta aféresis se realiza utilizando el sistema Liposorber LA-15 (Kaneda, Osaka, Japón). El sulfato de dextrano adsorbe selectivamente todas las sustancias que contienen apolipoproteína B (LDL, VLDL y Lp (a)). El mecanismo de acción se basa en la interacción entre el dextrano sulfato y la carga positiva de estas proteínas. Libre de colesterol el plasma se devuelve al paciente. Las columnas se saturan después de 500 ml y requieren una regeneración con NaCl (18, 19) .

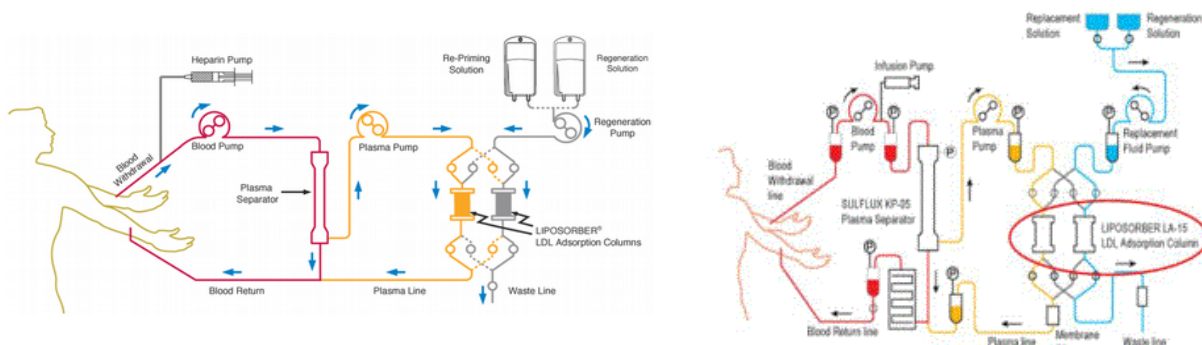
✓ Adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión

La hemoadsorción de lipoproteínas se realiza con el Sistema DALI desarrollado por la empresa Fresenius (Fresenius, St. Wendel, Germany) o con el sistema Liposorber D (Liposorber D, Kaneda, Japón). Ambos eliminan las lipoproteínas de forma selectiva de la sangre, sin necesidad de una separación preliminar del plasma. El sistema DALI consiste en columnas de gel de ácido poliacrílico y poliacrilamida, que al igual que en el caso anterior, interactúan electrostáticamente con la apolipoproteína B de la LDL, VLDL y Lp (A), reteniéndolas en la columna. Además de las lipoproteínas, el sistema adsorbe también iones de calcio y magnesio de la sangre. Existen dos tipos de columnas adsorbentes dependiendo del volumen de gel: DALI 500, DALI 750 y DALI 1000). Si la columna elegida no consigue el objetivo marcado (habitualmente una reducción por sesión de $\geq 60\%$ de colesterol LDL), en la siguiente sesión deberá utilizarse una configuración superior, acoplando en serie las columnas anteriores (DALI 500 + 500= DALI 1000; DALI 500 + 750=DALI 1250). Las columnas no son regenerables, sino de un solo uso.

El Liposorber D está basado en la tecnología del sistema Liposorber LA-15. Este sistema adsorbe selectivamente todas las apolipoproteínas B cargadas positivamente (LDL, VLDL y Lp (a)).

Desde el punto de vista técnico, los sistemas de hemoperfusión presentan la ventaja de que son más sencillos y más fáciles de manejar ya que no requieren una separación previa del plasma (18, 19).

Figura 3: Sistema Liposorber LA-15 (izq) y DALI (dcha)



1.2.3. Indicaciones de la LDL-aféresis

✓ Recomendaciones de las instituciones internacionales

La guía sobre el uso clínico de los procedimientos aferéticos desarrollada por el Comité Británico de estándares en Hematología (22) recomienda la LDL aféresis en las siguientes indicaciones:

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota o HF heterocigota cuando el colesterol sérico permanece > 9 mmol/L o disminuye < 50% a pesar del tratamiento combinado de ezetimiba y altas dosis de estatinas y/o secuestrantes de ácidos biliares y/o uso de compuesto de ácido nicotínico (Nivel de Evidencia 1A)
- Pacientes con HF heterocigota y otras formas de hipercolesterolemia grave que presentan enfermedad coronaria progresiva, con niveles del colesterol > 50% o que disminuyen < 40% a pesar del uso de dosis tolerables de tratamientos combinados. (Nivel de evidencia 1B)
- Pacientes con niveles elevados de Lp (a) y enfermedad coronaria progresiva a pesar del tratamiento con dosis máximas tolerables de tratamiento combinado (Nivel de evidencia 1B)

Asimismo, el Comité de Aplicaciones de Aféresis de la Sociedad Americana (ASFA) (23), encargado de establecer las indicaciones para este procedimiento en Estados Unidos, también recomienda el uso de LDL-aféresis en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica (Nivel 1A) y Lp (a) hiperlipoproteinemia (1B). A mayores se recomienda su aplicación en enfermedades vasculares periféricas (Nivel de evidencia 2C); en la enfermedad de Refsum (Nivel de evidencia 2B) y en la pérdida auditiva sensorineural súbita (Nivel de evidencia 2B).

✓ Indicaciones autorizadas a nivel de diferentes países

Las indicaciones aprobadas a nivel de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) son (24): 1) pacientes con HF homocigótica y niveles de colesterol > 500 mg/dL; 2) pacientes heterocigotos sin enfermedad cardiovascular pero niveles de colesterol > 300 mg/dL; 3) Pacientes heterocigotos con enfermedad cardiovascular y niveles de LDL colesterol > 200 mg/dL. Los únicos sistemas aprobados son el sistema sistema Plasmator Futura y el Liposorber LA-15 (Kaneda, Osaka, Japón) DSA y el HELP (24).

El Comité Federal Alemán de Financiación (18) contempla el uso en la HF homocigota y cualquier hipercolesterolemia grave a pesar del uso de dosis máximas de terapia combinada > 1 año

A nivel del Servicio Galego de Saúde la LDL-aféresis se autorizó para el uso de la FH homocigota en septiembre de 2011 para los siguientes escenarios:

- HF homocigota con colesterol LDL \geq 300 mg/dL

- HF heterocigota con colesterol LDL ≥ 300 mg/dL sin otros factores de riesgo
- HF heterocigota con colesterol LDL ≥ 200 mg/dL y dos factores de riesgo o lipoproteína (a) ≥ 50 mg/dL
- HF heterocigota con colesterol LDL ≥ 160 mg/dL y enfermedad cardiovascular aterosclerótica documentada

2 OBJETIVOS

Evaluar la efectividad y seguridad de la LDL-aféresis en el tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa

3 MÉTODOS

3.1 Búsqueda bibliográfica

3.1.1 Estrategia de búsqueda

Con el propósito de cumplir con los objetivos del informe, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica sin límite temporal y hasta junio 2016, en las principales bases de datos biomédicas automatizadas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Centre for Reviews and Recommendations, Cochrane, etc. Para garantizar la recuperación de todos los artículos publicados, se realizó una búsqueda altamente sensible empleando los términos “apheresis AND cerebrotendinous xantomatosis”. Se completó con la revisión manual de la bibliografía de todos los artículos seleccionados y una búsqueda general en Internet para localizar artículos no publicados. Las bases de datos revisadas se describen en el anexo A.

Con el fin de identificar proyectos en marcha, se revisaron las bases de datos y repositorios de proyectos de investigación del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (ClinicalTrials.gov), de la Organización Mundial de la Salud (International Clinical Trials Registry Platform Research Portal) y los registros de la CCT (Current Controlled Trials).

3.1.2 Selección de estudios

Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se procedió a la selección de los estudios potencialmente relevantes por un investigador. Dado la escasez de literatura, se consideraron para evaluación todos los estudios originales publicados en revistas científicas en español, francés, inglés, portugués o italiano que proporcionaron datos primarios sobre la efectividad y seguridad de este procedimiento. No se establecieron criterios de exclusión respecto al diseño del estudio, tamaño muestral o tiempo de seguimiento. Se excluyeron artículos de opinión.

3.1.3 Extracción de datos y síntesis de información

Los datos de los estudios publicados fueron extraídos mediante el uso de un formulario diseñado específicamente para cubrir todos los aspectos relevantes relacionados con las características generales de los estudios, los pacientes y la técnica. Los resultados fueron recogidos en tablas de evidencia. Dada la imposibilidad de realizar un análisis agregado, los resultados fueron sintetizados cualitativamente.

3.1.4 Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios se evaluó mediante la escala de evaluación de series de casos del Institute of Health Economics (25).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda primaria en las bases de datos de la literatura biomédica proporcionó un total de 7 referencias bibliográficas. Después de la revisión de los títulos y/o resúmenes, fueron considerados para evaluación cuatro estudios; 2 fueron excluidos por estar publicados en japonés y 1 se excluyó por tratarse de un artículo de opinión. De estos, se incluyeron la totalidad. En el Anexo B se proporcionan las tablas de evidencia de los estudios incluidos.

4.2 Resultados de los estudios

4.2.1 Características generales

Los cuatro artículos son análisis descriptivos de un solo caso o series muy pequeñas. En total se dispone de datos sobre 9 pacientes tratados con LDL-aféresis en combinación con AQDC y/o inhibidores de la HMG-Co A reductasa. La edad de los pacientes varía entre los 24 y los 54 años. El seguimiento máximo es de 14 meses.

4.2.2 Efectividad

Matsyk et al (2011) (26) abordan el caso de un paciente de 29 años tratado con AQDC, LDL-aféresis y simvastatina. El paciente presentaba enfermedad avanzada (deterioro mental, disartria grave, xantoma de tendón, espasticidad, trastornos de la marcha, y diarrea), que progresaba a pesar del tratamiento con AQDC durante 2 años. Tras complementar la pauta con simvastatina (20 mg/día) y someter el paciente a una sesión semanal HDL y LDL-aféresis (1800 mL plasma/semana), se observa que la diarrea desaparece y la espasticidad y marcha mejoran. A los cuatro meses el paciente es capaz de andar y hablar con fluidez. Los tests psicométricos mejoran y el sujeto recupera la psicomotricidad fina. El aclaramiento medio de α -7hidroxi-4-colestenona se sitúa en el 31% pero los niveles se recuperan a la semana, observándose una ligera tendencia negativa después de 9 meses.

El grupo de Dotti et al (27) muestra los resultados de un paciente de 54 años al que se le realiza LDL-aféresis tras observarse que sufre un lento deterioro con AQDC (250 mg/dL) y simvastatina (20 mg/día). El paciente presentaba niveles de colestanol elevados (1,8 mg/dL) y manifestaciones neurológicas graves (retraso mental, síndrome cerebelar y piramidal con disartria y dismetria, trastornos de la marcha, etc.), así como xantoma del tendón de aquiles, pes cavus e incontinencia urinaria. Tras recibir LDL-aféresis en combinación con AQDC durante 15 semanas, los niveles de colesterol y colestanol disminuyeron significativamente pero la relación colestanol/colesterol no varió, siguiendo estando estos niveles por encima de lo normal. Los niveles de colestanol aumentaron significativamente a partir de las 15 semanas, normalizándose con la

readministración de simvastatina. Ninguno de los síntomas clínicos mejoró significativamente.

En la publicación de Ito et al (2003) (28) se describen los resultados de dos pacientes que reciben LDL-aféresis en combinación con AQDC e inhibidores de la HMG-Co A reductasa. El primer paciente, un hombre de 31 años, que presentaba niveles de colestanol elevado y varias complicaciones neurológicas (trastornos de la marcha, parestesia, disartria, espasticidad, hiperreflexia y ataxia), xantoma del tendón aquiles y tumores subcutáneos en el cuello y codo, se trató con sesiones de LDL-aféresis cada dos semanas. Tras dos semanas, la pauta se cambió a 3 semanas, y se complementó el tratamiento con una dosis oral de AQDC (800 mg/día). El paciente mostró una ligera mejoría en los síntomas neurológicos pero no se observaron cambios en los potenciales evocados u RMN. El segundo paciente, un hombre de 24 años, con un cuadro clínico similar recibió el tratamiento combinado al inicio. Su desorientación, espasticidad, debilidad muscular y trastornos del movimiento mejoraron a los 8 meses de recibir el tratamiento, sin observarse tampoco mejorías en los potenciales evocados u RMN.

Mimura (1993) et al (29) evalúan los resultados de 4 pacientes (35-48 años) que han sido tratados con AQDC y LDL-aféresis y de un paciente que recibe una combinación de LDL-aféresis (3L/sesión) y plasmaféresis al presentar efectos adversos con el AQDC. Observan que tras cada perfusión de LDL las concentraciones de colestanol y colesterol disminuyen en un 60%, pero los niveles vuelven a incrementarse a las 2 semanas. La razón colestanol/colesterol no varió. Los autores refieren que después de varias perfusiones, tres pacientes experimentan ligeras mejorías en los síntomas neurológicos (alteraciones de la marcha, ataxia cerebelar, desorientación y problemas de memoria) y otros tres, mejoras en el xantoma del tendón de aquiles. Uno de estos pacientes, que recibió LDL-aféresis y plasmaféresis, solo experimentó mejoras tras las sesiones de LDL-aféresis. No se observaron cambios en los parámetros electroencefalográficos.

4.2.3 Seguridad

Los estudios no describen los efectos adversos pero en líneas generales, los efectos de la LDL-aféresis son escasos y frecuentemente de carácter leve. En una revisión realizada por avalia-t en el 2011 se encontró que los efectos más frecuentes fueron la hipotensión y la parestesia (24), que en ocasiones pueden requerir ingreso hospitalario. Según la información facilitada por el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, que es centro de referencia en la Comunidad Autónoma también la tetania y calambres musculares. Refieren que debido a que los pacientes presentan clínica relacionada con su patología de base pueden también aparecer otras complicaciones secundarias. En pacientes con malos accesos venosos puede ser necesario implantar una vía central para poder realizar el procedimiento, debiéndose asumir los riesgos que ello puede conllevar.

4.3 Coste del tratamiento

El coste del tratamiento por paciente/año viene determinado por el tipo de sistema empleado y el número de sesiones necesarias, así como por la oferta ofrecida por la casa

comercial. En la tabla 1 se proporcionan los costes proporcionados por la casa comercial Miltenye Biotec en 2011 para el Sistema de aféresis TheraSorb Life 18 (30).

Tabla 1: Estimación de costes para el sistema de aféresis TheraSorb Life 18

<i>Régimen de aféresis</i>	<i>Nº de sesiones/año</i>	<i>Set de columnas necesarios/año</i>	<i>Coste columnas**</i>	<i>Coste set</i>	<i>Coste anual paciente/año***</i>
Con las ofertas ofrecidas por la casa comercial*					
Sesión semanal	52	1,3	0	0	0
Sesión cada dos semanas	26	0,65	0	0	0
Sin contemplar ofertas					
Sesión semanal	52	1,3	0	0	0
Sesión cada dos semanas	26	0,65	0	0	0

Fuente: Atienza Merino G. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesteolemia familiar. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2011. Serie de Avaliación de Tecnologías. Consultas Técnicas: CT2011/01. * 100% descuento en columna y 15% el material fungible (LDL Complete Treatment Set); ** Presupuesto de Therasorb LDL Adsorber; *** IVA incluido

A nivel del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña la técnica utilizada es el sistema de doble filtración. Según datos facilitados por este centro el coste actualizado de cada procedimiento son 1038€, lo que supone un coste paciente/año en caso de utilizarla con frecuencia quincenal de 23 721€ anuales.

4.4 Aspectos organizativos

Atendiendo a los datos proporcionados por Pilo et al (3), el 60% de los 25 pacientes diagnosticados en la “Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica” (Santiago de Compostela) y Hospital Ramón y Cajal (Madrid)” (n=15) serían potenciales candidatos a LDL-aféresis, al presentar una mala evolución clínica. Estimando que la prevalencia mínima estaría en torno a 1/6000 000, calculamos que podría haber al menos 17 pacientes candidatos a LDL-aféresis en España. En base a la población de la CCAA de Galicia, únicamente un paciente sería candidato a LDL-aféresis, aunque este dato podría estar infravalorado ya que en las enfermedades hereditarias el número de pacientes puede variar dependiendo del núcleo de familiares afectos y del número de miembros que componen cada familia. Para estimar el número de posibles candidatos sería importante conocer cuántos de los 25 pacientes diagnosticados en la “Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica” residen en nuestra CCAA y si se han efectuado estudios familiares.

En Galicia el procedimiento se realiza en el Área de Aféresis del Servicio de Transfusión del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), que es el centro de referencia en la CCAA para su realización. Las estimaciones de este centro contemplan un número aproximado de tres pacientes, a los que se les realizaría el procedimiento

con una frecuencia quincenal, lo que supondría una realización de seis procesos mensuales. Cada procedimiento lleva 3-4h, lo que implica la ocupación de una cama y la atención personalizada de una enfermera y un hematólogo. Se pone de manifiesto que debido a la intensa actividad de esta área de aféresis y el número de camas disponibles en el momento actual y con la logística disponible, la realización del procedimiento repercutiría significativamente en la realización del resto de las actividades de la unidad.

5 DISCUSIÓN

La CTX es una enfermedad congénita rara, que puede derivar en importantes complicaciones neurológicas graves si no se diagnostica y trata precozmente. La poca evidencia existente apunta a que la terapia de reemplazo de ácido quenodesoxicólico, solo o en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede ser efectiva para evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad, pero no revierte significativamente el daño neurológico, una vez instaurados los síntomas. A su vez, se ha observado que muchos pacientes diagnosticados en edad adulta no responden al tratamiento o dejan de hacerlo después de un tiempo, sufriendo un deterioro neurológico progresivo, que puede llegar a ocasionar la muerte.

Debido a que la sintomatología inicial es poco característica en la infancia y no existe un test molecular específico, la mayoría de los casos de CTX se detectan en la edad adulta, cuando el sujeto ya presenta un estado de deterioro avanzado (3-6). Todos los casos registrados en España presentaban daño neurológico al diagnóstico y salvo dos, todos fueron detectados a partir de los 20 años. Se observó que únicamente el 28% de estos casos permaneció estable con el tiempo, registrándose un 20% de muertes entre aquellos en los que fracasó la terapia (3). La mortalidad fue similar en Francia (28%), en donde ninguno de los cinco pacientes mayores de 25 años evolucionó favorablemente (5).

Aunque el diagnóstico y tratamiento precoz se reconoce clave para conseguir unos resultados óptimos, no cabe duda que existe también una importante necesidad de encontrar terapias alternativas que puedan mejorar el pronóstico de aquellos pacientes que no responden al tratamiento convencional. La LDL-aféresis se ha planteado como una posible opción para estos pacientes pero su uso es controvertido, fundamentalmente porque se trata de una técnica invasiva, sin una base clínica demostrada y para la cual prácticamente no existe evidencia científica. Asimismo, se observa que no existe un acuerdo respecto a la pauta terapéutica. Los estudios difieren significativamente respecto a la frecuencia de las sesiones (1/semana-1/4 semanas), volumen de LDL filtrado (1800mL-3000 mL) o tratamiento adyuvante (anexo B).

La base del tratamiento de la LDL-aféresis es la reducción de los metabolitos tóxicos del colestanol. Su uso en la CTX se justifica en base a que el colestanol y alcoholes biliares se acumulan en las lipoproteínas de baja densidad. Con la LDL-aféresis se eliminarían estos lípidos tóxicos o sus precursores (31), disminuyendo potencialmente la acumulación del colestanol en el cerebro y líquido cefalorraquídeo (26), con lo que se conseguiría mejorar los síntomas neurológicos. Los estudios publicados muestran que la LDL-aféresis consigue reducir los niveles de plasmáticos de colestanol pero estos niveles siguen estando por encima de lo normal y revierten a la semana o dos de tratamiento .

La evidencia disponible no es suficiente para demostrar la eficacia del procedimiento. Los estudios disponibles incluyen a solo 9 pacientes que reciben una asociación de QDCA,

LDL-aféresis y/o estatinas. Con la excepción del caso descrito por Dotti et al (27), todos inician la LDL-aféresis de forma simultánea a los otros tratamientos, no pudiendo conocer el efecto diferencial de los mismos, aunque los autores de estos estudios argumentan que el efecto beneficioso no se puede atribuir al AQDC o a las estatinas, ya que estas son de acción lenta. En el caso de Dotti et al (27), no se observaron mejoras significativas en ninguno de los síntomas neurológicos a pesar de conseguir normalizar los niveles de colestanol con el uso de simvastatina. En otros siete pacientes se hace referencia a ligeras mejoras en la sintomatología neurológica, aunque no se emplean escalas apropiadas para su valoración (28, 29). Las respuestas objetivadas en algunos pacientes son difíciles de valorar por ser totalmente subjetivas, como mejoría en la desorientación, la debilidad o espasticidad (28). Solo un paciente comporta una mejora significativa, proponiéndose que la posible causa podría estar en que no solo se extrae LDL, sino también HDL y que además se hace con una frecuencia semanal (26).

Actualmente son varios los autores que sugieren ser precavidos respecto al uso de la LDL-aféresis (27, 32). Aunque los beneficios no se pueden descartar, la terapia semanal o quincenal es agresiva, puede comportar complicaciones y requiere un consumo importante de recursos, sobretodo de personal. La evidencia disponible carece de validez clínica para establecer su efectividad y existen bastantes aspectos conflictivos no resueltos, como la frecuencia de las sesiones de LDL aféresis, la duración de la terapia o la efectividad a largo plazo. En los estudios publicados el seguimiento oscila entre los 3 y 14 meses y la frecuencia del procedimiento con periodos comprendidos entre la realización semanal, quincenal, mensual o incluso cada seis semanas. La evidencia se ha centrado en pacientes con enfermedad avanzada y se desconoce su efectividad en estadios más precoces de la enfermedad, para reducir o retrasar el deterioro cognitivo.

Por todo ello, consideramos que la LDL-aféresis no debe considerarse como tratamiento de primera línea en pacientes con CTX. De valorarse el uso, debería restringirse a pacientes altamente seleccionados y en el ámbito de un estudio de investigación/monitorización. Teniendo en cuenta la incertidumbre que existe respecto a su aplicación y resultados, sería importante elaborar un protocolo de seguimiento clínico bien definido, contando con la colaboración de un equipo multidisciplinar, que incluya especialistas de neurología, análisis clínicos y hematología. En el protocolo se deben incluir datos objetivos de medición de respuesta analíticos, imagen y exploración neurológica.

6 CONCLUSIONES

- 1 La LDL-aféresis se considera una técnica efectiva y segura como tratamiento coadyuvante de la hipercolesterolemia familiar pero actualmente no está indicada para la CTX en ningún país.
- 2 La evidencia científica disponible respecto a la efectividad de LDL-aféresis en CTX es prácticamente nula y carece de validez clínica.
- 3 La información publicada pone de manifiesto que actualmente no existe un acuerdo general respecto a la pauta más apropiada para los pacientes con CTX, la duración de la terapia con LDL-aféresis, ni se han establecido marcadores objetivos de respuesta.
- 4 Los pocos estudios existentes muestran resultados contradictorios, no quedando claro si la LDL-aféresis realmente contribuye mejorar los síntomas neurológicos y/o enlentecer la progresión de la enfermedad.

7. RECOMENDACIONES

1. El tratamiento de primera línea de la CTX debe basarse en la terapia de reemplazo de ácido quenodesoxicólico, sola o en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. El uso de la LDL-aféresis debe valorarse con precaución, restringiendo su uso a pacientes altamente seleccionados y en el ámbito de un estudio de investigación/monitorización. Para ello, sería importante desarrollar un protocolo de seguimiento clínico bien definido y criterios objetivos de eficacia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bel S, Garcia-Patos V, Rodriguez L, Selva A, Diaz P, Wolthers BG, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):292-5. PubMed PMID: 11464194.
2. Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle WA: University of Washington, Seattle; 1993.
3. Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. *Eur J Neurol*. 2011 Oct;18(10):1203-11. PubMed PMID: 21645175.
4. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:179. PubMed PMID: 25424010.
5. Lionnet C, Carra C, Ayrignac X, Levade T, Gayraud D, Castelnovo G, et al. [Cerebrotendinous xanthomatosis: a multicentric retrospective study of 15 adults, clinical and paraclinical typical and atypical aspects]. *Rev Neurol (Paris)*. 2014 Jun-Jul;170(6-7):445-53. PubMed PMID: 24746394.
6. Bertrand D, Yann N, Amador M del M, Lamari F, Sedel F, Roze E, et al. Natural history of cerebrotendinous xanthomatosis: a paediatric disease diagnosed in adulthood. *Orphanet J Rare Dis* 11. 2016;41:1-4.
7. Verrips A, Wevers RA, van Spronsen FJ, Sikkens H. [The right medicine for cerebrotendinous xanthomatosis]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2009 Apr 11;153(15):726-7. PubMed PMID: 19452779.
8. Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. *J Child Neurol*. 2003 Sep;18(9):633-8. PubMed PMID: 14572142.
9. Mignarri A, Gallus GN, Dotti MT, Federico A. A suspicion index for early diagnosis and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis*. 2014 May;37(3):421-9. PubMed PMID: 24442603.
10. Wolthers BG, Volmer M, van der Molen J, Koopman BJ, de Jager AE, Waterreus RJ. Diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) and effect of chenodeoxycholic acid therapy by analysis of urine using capillary gas chromatography. *Clin Chim Acta*. 1983 Jun 30;131(1-2):53-65. PubMed PMID: 6883710.
11. Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Utatsu Y, Osame M. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *J Neurol Sci*. 1994 Aug;125(1):22-8. PubMed PMID: 7964884.

12. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med.* 1984 Dec 27;311(26):1649-52. PubMed PMID: 6504105.
13. Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol.* 2013 May-Jun;36(3):78-83. PubMed PMID: 23673909.
14. van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr.* 1998 Apr;157(4):313-6. PubMed PMID: 9578968.
15. Chang WN, Kuriyama M, Chee EC. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid in three siblings. *J Formos Med Assoc.* 1994 Mar;93(3):256-9. PubMed PMID: 7920069.
16. Salen G, Batta AK, Tint GS, Shefer S. Comparative effects of lovastatin and chenodeoxycholic acid on plasma cholestanol levels and abnormal bile acid metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism.* 1994 Aug;43(8):1018-22. PubMed PMID: 8052141.
17. Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism.* 1999 Feb;48(2):233-8. PubMed PMID: 10024088.
18. Batta AK, Shefer S, Batta M, Salen G. Effect of chenodeoxycholic acid on biliary and urinary bile acids and bile alcohols in cerebrotendinous xanthomatosis; monitoring by high performance liquid chromatography. *J Lipid Res.* 1985 Jun;26(6):690-8. PubMed PMID: 4031647.
19. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, Latza R, Schiel R. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *The Scientific World Journal.* 2012;1-19.
20. Bambauer C, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 2003;7(4):382-90.
21. Díaz Díaz JL, Argueso Armesto R, Pose Reino A, Fernández Álvarez O, De Toro Santos JM, Suárez Tembra M, et al. LDL-aféresis en la hipercolesterolemia familiar. *Galicia Clin.* 2010;71(3):111-6.
22. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, et al. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. London: British Committee for Standards in Haematology; 2014.
23. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guideline on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence based approach from the writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apheresis.* 2013;28:145-284.
24. Szczepiorkowski M, Bandarenko HC, Kim HC, Linenberger ML, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach form

the apheresis applications committee of the American society of Apheresis. *J Clin Apher.* 2007;22(3):106-75.

25. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique. *Methodology paper.* Alberta, Canada: University of Alberta, Canada; March 2012.

26. Matsysik S, Orso E, Black A, Ahrens N, Schmitz G. Monitoring of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one during therapy of cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. *Chem Phys Lipids.* 2011 Sep;164(6):530-4. PubMed PMID: 21679699.

27. Dotti MT, Lutjohann D, von Bergmann K, Federico A. Normalisation of serum cholestanol concentration in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis by combined treatment with chenodeoxycholic acid, simvastatin and LDL apheresis. *Neurol Sci.* 2004 Oct;25(4):185-91. PubMed PMID: 15549503.

28. Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, Oki T, Arai H, Oda S, et al. Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci.* 2003 Dec 15;216(1):179-82. PubMed PMID: 14607320.

29. Mimura Y, Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Osame M, Takesako K, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci.* 1993 Feb;114(2):227-30. PubMed PMID: 8445406.

30. Atienza Merino G. Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar. Santiago de Compostela:Consellería de Sanidad, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2011. Serie de Avaliación de Tecnologías. Consultas Técnicas; CT2011/01

31. Skrede S, Bjorkhem I, Buchmann MS, Hopen G, Fausa O. A novel pathway for biosynthesis of cholestanol with 7 α -hydroxylated C27-steroids as intermediates, and its importance for the accumulation of cholestanol in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Invest.* 1985;75:44-455.

32. Berginer VM, Salen G. LDL-apheresis cannot be recommended for treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci.* 1994 Feb;121(2):229-32. PubMed PMID: 8158220.

ANEXOS

ANEXO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La revisión bibliográfica se ha realizado en el mes de mayor 2006 con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Biblioteca Cochrane Plus

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination. En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad) y la NHSEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC

1. Tripdatabase: en ellas se recogen Guías de medicina basada en la evidencia. National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, etc., organizadas en tres áreas geográficas: norteamericanas, europeas y otras.
2. Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior)
3. Buscadores especializados en este tipo de documentos, como Pubgle.

BASES DE DATOS GENERALES:

- 4 MEDLINE (PubMed)
- 5 EMBASE (Ovid)
- 6 ISI Web of Knowledge (Web of Knowledge)
- 7 IBECs (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud)
- 8 IME (Índice Médico Español)

La estrategia empleada en todas las bases de datos ha sido “apheresis AND cerebrotendinous xantomatosis”.

BASES DE DATOS Y REPOSITORIOS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CURSO

1. Clinical Trials Registry (US National Institutes of Health)
2. WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform Research Portal)
3. CCT (Current Controlled Trials)

LITERATURA GRIS

Teseo (Base de datos tesis doctorales)

SIGLE (System for Information on Grey Literature)

Buscadores generales: De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “Endnote”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

ANEXO B. ESCALA DE VALORACIÓN DE LA EVIDENCIA PARA SERIES DE CASOS (IHE)

Estudio (autor/año):		Respuesta
Objetivo del estudio	1. ¿El objetivo del estudio se define claramente en el resumen, introducción o metodología?	
Población a estudio	2. ¿Se describen las características de los participantes?	
	3. Los casos incluidos, ¿proceden de más de un centro?	
	4. ¿Los criterios de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión) para entrar en el estudio son explícitos y apropiados?	
	5. ¿Los participantes fueron reclutados consecutivamente?	
	6. ¿Los participantes entraron en el estudio en la misma fase de la enfermedad?	
	Intervención y co-intervención	7. ¿Se describe claramente la intervención en el estudio?
8. ¿Las intervenciones adicionales (co-intervenciones) fueron descritas claramente?		
Medidas de resultado	9. Las medidas de resultado, ¿son descritas en la introducción o el apartado de metodología?	
	10. Los resultados relevantes, ¿fueron medidos de forma apropiada con métodos objetivos y/o subjetivos?	
	11. ¿Los resultados fueron medidos antes y después de la intervención?	
Análisis estadístico	12. ¿Fueron apropiados los test estadísticos utilizados para evaluar los resultados relevantes?	
Resultados y conclusiones	13. ¿Se describe la duración del seguimiento?	
	14. ¿Se describen las pérdidas durante el seguimiento?	
	15. En el análisis de los resultados relevantes ¿Proporciona el estudio estimaciones de la variabilidad?	
	16. ¿Se describen los efectos adversos?	
	17. ¿Las conclusiones del estudio se basan en los resultados obtenidos?	
Declaración de intereses y fuentes de financiación	18. ¿Se realiza una declaración de intereses y se describen las fuentes de financiación?	
Número total de respuestas "si" (+= si, -=no)		

Fuente: tomado y traducido de Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton [AB]: Institute of Health Economics; 2012.

ANEXO C. TABLAS DE EVIDENCIA

Tabla 2: Características y resultados de los estudios incluidos en la revisión

Autor y año	n	seg	Características de los pacientes	Características de la intervención	Parámetros de laboratorio	Resultados clínicos
Matsyk et al (2011)	1	9 meses	<p>Edad: 30 años</p> <p>Síntomas clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diarrea leve -Trastornos de la marcha (no deambula) -Disartria grave -Deterioro mental -Xantoma de tendón -Debilidad muscular polineuropática y espasticidad <p>Parámetros bioquímicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Niveles HDL y LDL normales 	<p>Sistema de aféresis:</p> <p>Sistema de Filtración (MONET, Fresenius)</p> <p>Pauta terapéutica:</p> <p>Aféresis semanal de HDL y LDL (1800 mL/sesión) con administración de simvastatina (20 mg/día)</p>	<p>Aclaramiento medio de α-7hidroxi-4-colestenona: 31%; vuelta a los niveles normales a la semana</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Desaparición de la diarrea -Mejora de la locomoción (anda sin ayuda) -Mejora tests psicométricos -Recuperación psicomotricidad financiación -Sin reducción xantoma del tendón

Autor y año	n	seg	Características de los pacientes	Características de la intervención	Parámetros de laboratorio	Resultados clínicos
Dotti et al (2004)	1	39 semanas	<p>Edad: 54 años</p> <p>Síntomas clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Retraso mental -Trastornos de la marcha (No deambula) -Parestesia -Pes cavus -Leve disartria -Dismetria -Ataxia de miembros -Hipertonía -Signo positivo de Babinski -Xantoma del tendón -Incontinencia urinaria <p>Parámetros bioquímicos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Niveles de colestanol elevados 	<p>Sistema de aféresis:</p> <p>Sistema de adsorción por hemoperfusión (Liposorber LA-15. Asahi-Medical, Tokyo, Japón)</p> <p>Pauta terapéutica:</p> <p>QDCA y LDL-aféresis (3L/sesión)/2 semanas durante 15 semanas y después se complementa con una dosis oral de simvastatina (20 mg/día).</p>	<p>Durante el primer periodo disminuye la concentración media de colestanol aunque los niveles siguen estando por encima de lo normal. Los niveles se normalizan con la simvastatina</p>	Sin mejoras significativas

Autor y año	n	seg	Características de los pacientes	Características de la intervención	Parámetros de laboratorio	Resultados clínicos
Ito et al (2003)	2	8 meses	<p>Edad: 31 y 24 años</p> <p>Sintomas clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Trastornos del de la marcha -Parestesia -Pes cavus (1 paciente) -Urgencia urinaria -Retraso mental (solo paciente 2) -Disartria atáxica -Ataxia de miembros -Debilidad muscular polineuropática y espasticidad -Xantoma del tendón <p>Parámetros bioquímicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Niveles de colestanol elevados 	<p>Sistema de aféresis:</p> <p>Sistema de adsorción por hemoperfusión (Liposorber LA-15. Asahi-Medical, Tokyo, Japón)</p> <p>Pauta paciente 1</p> <p>LDL-aféresis cada 2 semanas (1800 mL/sesión) durante 4 meses y después LDL-aféresis cada 3 semanas con administración oral de QDCA (600 mg/día)</p> <p>Pauta paciente 2</p> <p>LDL-aféresis cada semana y después LDL cada 4 semanas (2600 mL/sesión) con administración oral de QDCA (400 mg/día) y pravastatina (5 mg/día).</p>	<p>Paciente 1</p> <p>-Disminución gradual de niveles de colestanol sin fluctuación</p> <p>Paciente 2</p> <p>-Disminución gradual de niveles de colestanol, normalizándose hasta límites casi normales con sesiones cada 4 semanas, aumentando cuando las sesiones se pasaron a 6 semanas. Normalización en paciente 2 con la pravastatina</p>	<p>Paciente 1 y 2</p> <p>-Ligera mejora de los síntomas neurológicos (desorientación, espasticidad, debilidad y trastorno de la marcha)</p> <p>-Sin cambios en los potenciales evocados y RMN</p>

Autor y año	n	seg	Características de los pacientes	Características de la intervención	Parámetros de laboratorio	Resultados clínicos
Mimura et al (1993)	5	8-14 meses	<p>Edad: 35-48</p> <p>Síntomas clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cataratas (n=4) -Xantomas (n=4) -Síntomas neurológicos (n=5) -Enfermedad coronaria (n=3) <p>Parámetros bioquímicos:</p> <p>Colestanol: 11,1 µg/mL</p> <p>Colesterol: 1,21 mg/mL</p>	<p>Sistema de LDL-aféresis:</p> <p>Sistema de adsorción por hemoperfusión (Liposorber LA-40, Kanegafuchi, Japón)</p> <p>Sistema de plasmaféresis:</p> <p>Sistema de doble membrana (AP-05H y PT-A700, Unifa Co.)</p> <p>Pauta terapéutica:</p> <p>LDL-aféresis (3L/sesión) cada 2 semanas con administración oral de QDCA (300 mg/día)</p>	<p>Disminución del 60% de los niveles de colestanol y colesterol.</p> <p>Sin cambios en razón colesterol/colestanol: 0,91</p>	<p>-Mejora de los síntomas neurológicos en 3 pacientes (trastornos de la marcha, ataxia cerebelar, desorientación y trastornos de memoria)</p> <p>-Regresión del tendón de aquiles en 3 pacientes</p>

