Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar

CT2011/01

CONSULTAS TÉCNICAS

avalia-t

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia

XUNTA DE GALICIA

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar

CT2011/01

Santiago de Compostela, junio de 2011

Dirección avalia-t

Mª Luisa López García

Autor

Gerardo Atienza Merino

Documentación

Teresa Mejuto Martí

Para citar este informe:

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 Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas; CT2011/01.

REVISIÓN EXTERNA

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia agradece a **D. José Luis Díaz Díaz**, del Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y a **D. Fernando Anaya Fernández**, del Servicio de Nefrología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t), sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

El presente informe es propiedad de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflictos de interés: el autor declara la ausencia de conflictos de interés en la elaboración del presente documento.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t

Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública

C/ San Lázaro s/n

15781- Santiago de Compostela

Teléfono: 881 541 831 Fax: 881 542 854

Dirección electrónica: http://avalia-t.sergas.es

Correo electrónico: avalia-t@sergas.es

Depósito Legal: C 1925-2011

Publicación exclusiva en internet.

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS 7
RESUMEN 9
SUMMARY 11
1 INTRODUCCIÓN 13
1.1 HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR 13
1.1.1 Genética de la HF 13
1.1.2 Frecuencia de la HF 13
1.1.3 Diagnóstico clínico 14
1.1.4 Tratamiento 14
1.2 AFÉRESIS TERAPÉUTICA 15
1.2.1 Adsorción directa por hemoperfusión o sistema DALI 16
1.2.2 Inmunoadsorción 17
2 OBJETIVO 19
3 MÉTODOS 21
3.1 REVISIÓN DE LA LITERATURA 21
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS 22
3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN 22
3.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS 22
4 RESULTADOS 23
4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS 23
4.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS 23
4.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS TÉCNICAS DESCRITAS 25
4.4 EFECTIVIDAD A CORTO PLAZO EN LA REDUCCIÓN DE LA FRACCIÓN LIPÍDICA 26
4.4.1 Técnica DALI 26
4.4.2 Técnica de Inmunoadsorción 27
4.5 EFECTIVIDAD A LARGO PLAZO EN LA REDUCCIÓN DE LA FRACCIÓN LIPÍDICA 28
4.6 CAMBIOS EN PARÁMETROS BIOQUÍMICOS 28
4.7 EFECTOS SOBRE LA PROGRESIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA 29
4.8 EFECTOS ADVERSOS 30
4.9 ENSAYOS EN MARCHA 31
5 DISCUSIÓN 33
5.1 METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS 33
5.2 EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA 33
5.2.1 Influencia sobre factores de coagulación, hemorreología y adhesión molecular 34
5.2.2 Efectos sobre variables cardiovasculares 35
5.3 SEGURIDAD DE LA TÉCNICA 36
5.4 UTILIZACIÓN DE LA LDL-AFÉRESIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES 37
5.5 INDICACIONES DE LA LDL-AFÉRESIS 37
5.5.1 Recomendaciones de instituciones internacionales 38
5.6 COSTES DE LAS TÉCNICAS 39
5.6.1 Coste de la adsorción directa de lipoproteínas (DALI) 39
5.6.2 Coste de la inmunoadsorción 40
6 CONCLUSIONES 41
7 RECOMENDACIONES 43
8 BIBLIOGRAFÍA 45
ANEXO 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA 51
ANEXO 2. ARTÍCULOS EXCLUIDOS 57
ANEXO 3. CLASIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA 58
ANEXO 4. RESUMEN DESCRIPTIVO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS 59

LISTA DE ABREVIATURAS

- **ACD-A**: ácido citrato dextrosa fórmula A
- **CT:** colesterol total
- **DALI:** adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión
- **DSA:** adsorción con sulfato de dextrano
- **FC:** filtración en cascada o doble filtración
- **HDL:** lipoproteína de alta densidad
- **HELP:** LDL-aféresis inducida por heparina extracorpórea
- **HF:** hipercolesterolemia familiar
- **HRA:** hemorreoaféresis
- **IA**: inmunoadsorción
- **IAM:** infarto agudo de miocardio
- **LDL:** lipoproteína de baja densidad
- **Lp(a):** lipoproteína A
- **TG:** triglicéridos
- **TPTA:** tiempo parcial de tromboplastina activada
- **VLDL:** lipoproteínas de muy baja densidad

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios..... 23

Tabla 1: Estudios en los que se utilizó la técnica DALI, bien de forma única o junto a otras (pero aportando datos individuales). 24

Tabla 2: Estudios en los que se utilizó la técnica IA (junto a otras, pero aportando datos individuales). 25

Tabla 3: Estudios en los que se utilizó la técnica DALI o de IA de forma conjunta con otras técnicas, proporcionando los datos agregados. 25

Tabla 4: Características técnicas de DALI e inmunoadsorción. 26

Tabla 5: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros lipídicos en estudios en los que se utilizó la técnica DALI..... 27

Tabla 6: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros lipídicos en estudios en los que se utilizó la técnica de inmunoadsorción. 27

Tabla 7: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros en estudios en los que se utilizaron varias técnicas de aféresis, aportando los datos de forma agregada. 28

Tabla 8: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros en estudios a largo plazo. 28

Tabla 9: Progresión clínica en pacientes tras 15 años de tratamiento con diferentes técnicas de LDL-aféresis. Estudio de Krebs et al. (32). 29

Tabla 10: Progresión, regresión o no cambios de la enfermedad coronaria tras 5, 10 o 15 años en pacientes que precisaron coronariografía. Estudio de Koziolek et al. (20). 30

Tabla 11: Efectos adversos observados con la técnica DALI o IA en los estudios incluidos. 31

Tabla 12: Media ponderada de la reducción de LDL, HDL y Lp(a) obtenida con diferentes técnicas..... 34

Tabla 13: Indicaciones de aféresis terapéutica. Categorías 2010 de la ASFA (56). 38

Tabla 14: Coste anual del tratamiento con la técnica DALI según el régimen de sesiones. 40

Tabla 15: Coste anual del tratamiento por paciente con la técnica IA según régimen de sesiones y oferta. 40

RESUMEN

Introducción: Se ha postulado que la aféresis de LDL podría ser una técnica efectiva como tratamiento adyuvante de la hiperolesterolemia familiar. De los diferentes métodos existentes, este documento aborda la hemoadsorción o adsorción directa de lipoproteínas (DALI), que las elimina de forma selectiva de la sangre sin necesidad de una separación preliminar del plasma, y la inmunoadsorción, que la realiza mediante anticuerpos frente a la apolipoproteína B.

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad de la adsorción directa por hemoperfusión y la inmunoadsorción, como tratamientos coadyuvantes de la hipercolesterolemia familiar, estudiando su efecto a corto plazo sobre los niveles plasmáticos de lipoproteínas y a largo plazo sobre la evolución de la enfermedad cardiovascular.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta abril-mayo de 2011, en las siguientes bases de datos: *Medline, Embase, HTA, DARE, NHSEED, Cochrane Library Plus*, *Web of science,* IME, *Clinical Trials Registry*, *HSPROJ (Health Services Research Projects in Progress), Center Wacht* y *Current controlled trials*. De los artículos resultantes se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron los criterios de selección, procediéndose posteriormente a la extracción de datos y a una síntesis de la evidencia.

Resultados y discusión: Se seleccionaron 30 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 14 cumplieron los criterios de inclusión, siendo la práctica totalidad de carácter observacional. La técnica DALI redujo el LDL colesterol una media del 65,9% y la inmunoadsorción, un 62,7%. En general, la LDL-aféresis mejoró significativamente la incidencia y gravedad de la angina y la disnea en los pacientes con enfermedad cardiovascular, reduciendo las variables críticas en un alto porcentaje, todo ello unido a un bajo porcentaje de efectos adversos.

Conclusiones: La efectividad comparada de ambas técnicas a la hora de reducir los niveles de colesterol LDL parece ser similar, si bien existe mayor información para el sistema DALI. A largo plazo se ha observado un alto porcentaje de mejoría clínica y de reducción en la aparición de episodios cardiovasculares críticos. Estas técnicas parecen ser seguras, sin presentar efactos adversos en un 95% de las sesiones.

Recomendaciones: La evidencia científica nos muestra la LDL-aféresis como una técnica efectiva y segura como tratamiento coadyuvante de la hipercolesterolemia familiar. Se recomienda en aquellos casos de hipercolesterolemia familiar homocigota y en la heterocigótica con enfermedad coronaria progresiva y sintomática a pesar de un tratamiento farmacológico hipolipemiante a dosis máximas. La LDL-aféresis debería realizarse de forma individualizada, en un único centro especializado y realizando un adecuado registro de casos. Son necesarios estudios de calidad, de carácter comparativo y de suficiente robustez estadística que aporten datos definitivos sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de la LDL-aféresis y permitan la realización de conclusiones firmes.

SUMMARY

Introduction: It has been postulated that LDL apheresis could be an effective technique as adjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia. Of the different existing methods, this paper addresses: haemoadsorption or direct adsorption of lipoproteins (DALI), which selectively eliminates these from the blood without the need for preliminary separation of plasma; and immunoadsorption, which achieves this by means of apolipoprotein B antibodies.

Objectives: To assess the effectiveness and safety of direct adsorption by haemoperfusion and immunoadsorption, as coadjuvant treatments for familial hypercholesterolaemia, and study their short-term effect on plasma lipoprotein levels and their long-term effect on the progress of cardiovascular disease.

Methods: A search of the scientific literature was made until April-May 2011, stipulating no time limit and covering the following databases: *Medline*; *Embase*; *Health Technology Assessment (HTA)*; *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)*; *NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)*; *Cochrane Library Plus*; *Web of science; Índice Médico Español* (*IME*); *Clinical Trials Registry*; *Health Services Research Projects in Progress (HSPROJ)*; *CenterWatch*; and *Current controlled trials*. From among the papers yielded by the bibliographic search, only those that met the selection criteria were selected; data were then extracted and the evidence summarised.

Results and discussion: A total of 30 studies were selected for assessment of the full text. Of these, 14 met the inclusion criteria, and practically all were observational in nature. The DALI technique reduced LDL cholesterol by a mean of 65.9% and immunoadsorption by 62.7%. In general, LDL-apheresis significantly improved the incidence and severity of angina and dyspnea in patients with cardiovascular disease, reduced the critical variables by a high percentage, and in all cases led to a low percentage of adverse effects.

Conclusions: When it comes to reducing LDL cholesterol levels, the comparative effectiveness of both techniques appears to be similar, though more information is available on the DALI system. Reports show a high percentage of clinical improvement and a reduction in the appearance of critical cardiovascular episodes in the long term. These techniques would thus seem to be safe, with no evidence of adverse effects in 95% of sessions.

Recommendations: The scientific evidence shows LDL-apheresis to be an effective and safe technique as coadjuvant treatment for familial hypercholesterolaemia. It is recommended in cases of homozygous familial hypercholesterolaemia and heterozygous familial hypercholesterolaemia with coronary disease that remains progressive and symptomatic in the face of hypolipaemic drug therapy at maximum dosages. LDL-apheresis should be performed on an individualised basis at a single specialised centre, with an appropriate case register being kept. There is a need for quality studies of a comparative nature and sufficient statistical robustness, which provide definitive data on the efficacy, safety and efficiency of LDL-apheresis, and enable firm conclusions to be drawn.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómica codominante en la que existe un aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación sanguínea.

La forma homocigota de la enfermedad es muy rara (prevalencia de 1/1 000 000) y los individuos afectados carecen de receptores para la LDL al tener mutado ambos alelos del gen, presentando concentraciones muy elevadas de colesterol plasmático total y de colesterol LDL, que incrementan el riesgo de desarrollo y progresión de enfermedad coronaria (1). Así, estas personas desarrollan aterosclerosis en una etapa temprana de la vida, modificándose poco los niveles de LDL a pesar de la instauración de tratamientos agresivos y falleciendo generalmente por enfermedad cardiaca antes de los 30 años de edad.

El trastorno heterocigoto es mucho más frecuente y afecta aproximadamente a uno de cada 500 individuos. En ellos, el número de receptores de LDL se reduce a un 50%, siendo suficientes los restantes para que se una la misma cantidad de LDL a la célula, pero a costa de elevarse de 2 a 3 veces la concentración extracelular de LDL. Esto hace que estos pacientes presenten un riesgo elevado de cardiopatía isquémica precoz, entre los 30 y los 50 años *(2)*.

1.1.1 Genética de la HF

El defecto básico de la hipercolesterolemia familiar radica en el receptor de LDL, el cual es codificado por un gen de aproximadamente 45 kilobases localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (región p13.1-p13.3) y que consta de 18 exones y 17 intrones (2). Hasta marzo de 2011 se habían descrito 1 741 variantes que afectaban al gen que codifica el LDLr, de las que 1 122 eran únicas (3).

Si la síntesis del receptor LDL, su transporte, su unión, su internalización o su reciclado no funcionan correctamente, se producirá una acumulación de colesterol en sangre, facilitándose la formación de placas ateromatosas, con sus consecuencias clínicas.

1.1.2 Frecuencia de la HF

La frecuencia de la HF en la población caucásica es aproximadamente de 1/500 (0,20%) (4), basándose en la que presentan los supervivientes de infartos de miocardio en EE.UU. y siendo similar a la descrita en otros países: 0,11% en Japón (5), 0,22% en Noruega (6), 0,11% en Dinamarca (7) y 0,19% en Hungría (8). En ocasiones, la frecuencia de HF heterocigota es mucho más elevada de lo normal debido a que una población se aísla geográfica o culturalmente o cuando una gran proporción de individuos desciende de antecesores comunes a causa de la migración. En estos casos puede haber una o algunas mutaciones que causen

HF en muchos pacientes. Sin embargo, en la mayoría de los países donde las poblaciones son genéticamente heterogéneas, como en España, no hay ninguna mutación que se encuentre con una alta frecuencia entre los sujetos afectos de HF (9).

1.1.3 Diagnóstico clínico

Los criterios clínicos utilizados para identificar pacientes con HF se basan en altos niveles de colesterol total y colesterol LDL, historia familiar de hipercolesterolemia con evidencia de transmisión dominante, aumentando la probabilidad diagnóstica si hay presencia de niños con hipercolesterolemia. También son criterios diagnósticos la aparición de depósitos de colesterol en tejidos extravasculares, como por ejemplo, xantomas tendinosos o arcos corneales e historia personal y familiar de eventos cardiovasculares prematuros.

Sin embargo, la gran variabilidad clínica y bioquímica interindividual del colesterol total y del colesterol LDL no permite realizar una identificación inequívoca de esta enfermedad, por lo que se han desarrollado una serie de herramientas diagnósticas para HF, elaboradas por el programa MedPed (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Death*) de EE.UU. (10), el *Simon Broome Register Group* del Reino Unido (11) y el *Lipid Clinic Network* de Holanda (12).

El Programa MedPed americano utiliza una serie de límites para los niveles totales de colesterol que son específicos para una determinada edad e historia familiar. Los criterios del Simon Broome Register para el diagnóstico de la HF (11) incluyen niveles de colesterol, características clínicas, diagnóstico molecular e historia familiar. Por último, el *Lipid Clinic Network* holandés (12) utiliza unos criterios similares a los del *Simon Broome Register*. Los puntos se asignan según los niveles personales y familiares de colesterol LDL, la historia previa de enfermedad cardiovascular (coronaria, carotídea y periférica), la presencia de arco corneal antes de los 45 años de edad y de xantomas tendinosos y la presencia de una mutación en el gen del receptor de la LDL. Los autores diseñaron una tabla de puntuación, teniendo en cuenta la frecuencia de aparición de estos signos clínicos, que puede ser utilizada fácilmente en la práctica clínica.

1.1.4 Tratamiento

El tratamiento adecuado de la hipercolesterolemia se considera de extraordinaria importancia, ya que estudios recientes han demostrado que logra frenar la progresión e incluso provoca regresión de la aterosclerosis coronaria (13-15). El tratamiento se basa en la adopción de medidas higiénico-dietéticas orientadas a potenciar hábitos de vida saludables y a reducir el riesgo cardiovascular, consistiendo en una dieta baja en grasas saturadas y alta en grasas poli y monoinsaturadas, práctica de ejercicio físico, reducción de peso y abstinencia de tabaco. En ocasiones es necesario recurrir al tratamiento farmacológico, siendo las estatinas (o inhibidores de la HMG CoA reductasa) los hipolipemiantes de elección, habiéndose demostrado que su utilización reduce el número de episodios coronarios y la mortalidad asociada (16).

Sin embargo, en algunos pacientes los niveles de colesterol no se controlan adecuadamente con dieta y tratamiento farmacológico. Así, en la HF homocigota se recomienda la aféresis de LDL, técnica de elevado coste y de carácter invasivo, aunque altamente eficaz para reducir los altos niveles de LDL que presentan estos pacientes (17).

1.2 Aféresis terapéutica

La aféresis terapéutica consiste en la extracción de un determinado volumen de plasma con el objetivo de eliminar aquellos elementos considerados responsables de una enfermedad o de sus manifestaciones clínicas. Su finalidad está encaminada a los siguientes aspectos (18):

- Disminución de componentes responsables de una enfermedad:
    - anticuerpos citotóxicos o autoanticuerpos
    - inmunocomplejos circulantes
    - paraproteínas causantes de nefropatías por depósito
    - tóxicos de origen exógeno, como fármacos o alimentos (setas)
    - tóxicos de origen endógeno, como bilirrubina, ácidos biliares, etc.
    - lipoproteínas de baja densidad y otras fracciones aterogénicas.
- Reemplazamiento de factores deficitarios del plasma (microangiopatía trombótica).
- Depleción de componentes del complemento, fibrinógeno o citocinas.

Centrándonos en la aféresis de lipoproteínas, existen diferentes métodos, algunos introducidos formalmente en la práctica clínica desde los años 80. La mayoría utilizan el plasma del paciente, como la plasmaféresis de filtración en cascada o doble filtración (DF), la LDL-aféresis inducida por heparina extracorpórea (HELP), la inmunoadsorción (IA) y la adsorción con sulfato de dextrano (DSA). El tratamiento con DF, DSA, HELP o IA requiere una separación previa del plasma de la sangre mediante un disco separador de plasma (19). Los tratamientos en los que se utiliza sangre total incluyen la adsorción directa de lipoproteínas por hemoperfusión (DALI) y una variante con DSA.

La filtración en cascada o doble filtración consiste en hacer pasar el plasma a través de un segundo filtro con un tamaño de poro selectivo para las sustancias que queremos eliminar. El plasma que recibe el plasmafiltro sufre una filtración diferencial de macroproteínas con membranas microporosas formadas por columnas huecas de diacetato de celulosa.

En la precipitación con heparina extracorpórea, las partículas que contienen apo B son precipitadas por la heparina al estar en un medio ácido (buffer de acetato sódico a pH 4,85), eliminándose este precipitado mediante un filtro secundario de policarbonato.

En la inmunoadsorción, el plasma es perfundido alternativamente a través de una de las dos columnas de inmunoadsorción que contienen anti-apolipoproteína B (apoB).

En la adsorción con DSA, las partículas de sulfato de dextrano unidas a la celulosa adsorben la apoB cargada positivamente, por lo que eliminan moléculas de LDL y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) del plasma previamente separado. Las columnas en este caso son eliminadas tras cada tratamiento.

La adsorción directa por hemoperfusión DALI no necesita la separación previa del plasma, utilizando un gel de poliacrilamida de un tamaño concreto por lo que deja pasar los hematíes y las plaquetas pero retiene las moléculas de LDL, VLDL y Lp(a) (lipoproteína A).

Todos los métodos son altamente efectivos a la hora de disminuir los niveles aterogénicos de LDL y de Lp(a) (20). En este documento únicamente nos referiremos a la hemoadsorción mediante el sistema DALI y a la inmunoadsorción.

1.2.1 Adsorción directa por hemoperfusión o sistema DALI

La hemoadsorción, adsorción directa de lipoproteínas o DALI (*Direct Adsorption of Lipoproteins*) es un sistema de LDL-aféresis desarrollado por la empresa Fresenius (Fresenius, St. Wendel, Germany) que elimina lipoproteínas de forma selectiva de la sangre, sin necesidad de una separación preliminar del plasma. La adsorción se realiza mediante columnas de gel de ácido poliacrílico y poliacrilamida que interactúan electrostáticamente con la apoproteína B de la LDL, VLDL y Lp(a), reteniéndolas en la columna. Sólo las pequeñas partículas, como las lipoproteínas, pueden difundir libremente al interior de las columnas, mientras que las células son excluidas (19). Además de las lipoproteínas, el sistema absorbe también iones de calcio y magnesio de la sangre.

Material necesario

- Monitor de hemoadsorción 4008 ADS
- Línea de entrada y salida de sangre, pieza en Y, conector del adsorbente, bolsa de 10 litros.
- Solución ácido citrato dextrosa fórmula A (ACD-A): 1000 ml (124,70 mmol/l dextrosa + citrato) para anticoagulación.
- Cebado y ajuste de pH: solución de ClNa + NaCO3H – 6000 ml.
- Columnas adsorbentes.

Existen dos tipos de columnas adsorbentes dependiendo del volumen de gel: DALI 500 y DALI 750. Si la columna elegida no consigue el objetivo marcado (habitualmente una reducción por sesión de ≥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, siendo de un solo uso.

El volumen de sangre a procesar es individualizado en función del peso y de la superficie corporal, siendo alrededor de 1,6 veces el volumen sanguíneo (entre 7 y 10 litros de sangre total). La tasa de flujo de sangre oscila entre 60 y 100 ml/min.

Antes de cada sesión, el circuito extracorpóreo se rellena con líquido de cebado a un volumen de flujo de 400 ml/min, añadiéndose 20 000 UI de heparina en los dos primeros litros. La anticoagulación del paciente se realiza mediante un bolo intravenoso inicial de heparina seguido de una infusión de dextrosa+citrato durante la sesión (ACD-A; 1 ml ACD-A por 20–40 ml de sangre). Como norma general, el acceso venoso es a través de una vena antecubital, aunque en pacientes con fístula arteriovenosa previa puede utilizarse ésta.

1.2.2 Inmunoadsorción

La inmunoadsorción es un sistema que elimina selectivamente moléculas de LDL del plasma utilizando anticuerpos frente a la apolipoproteína B. Sigue siendo utilizada a pesar de que fue uno de los primeros métodos desarrollados (21).

El sistema (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) consiste en:

- Una unidad de aféresis TheraSorb® Life 18®: realiza la separación del plasma y la carga y regeneración de las columnas
- Dos columnas de adsorción TheraSorb®
- Set de tubos (Life 18 *Theraline tubing set*)
- Soluciones de regeneración y almacenamiento TheraSorb®

El separador automático de flujo continuo bombea el plasma del paciente a través de dos columnas con un gel de sefarosa cargada con anticuerpos de oveja anti-apoB100 policlonales (22). Antes de que la primera columna se sature con las lipoproteínas adsorbidas, el flujo de plasma se cambia hacia la segunda columna. Las columnas se regeneran con glicina y son lavadas con suero salino para liberar las moléculas de LDL adsorbidas. El plasma tratado se mezcla nuevamente con los componentes celulares de la sangre, devolviéndose 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, un año). En los intervalos de los tratamientos, las columnas son almacenadas a 4ºC con solución ácida sódica para su conservación.

2 OBJETIVO

- Evaluar la efectividad y seguridad de la aféresis de lipoproteínas de baja densidad, concretamente la adsorción directa por hemoperfusión y la inmunoadsorción, como tratamiento coadyuvante de la hipercolesterolemia familiar, estudiando su efecto a corto plazo sobre los niveles plasmáticos de lipoproteínas y a largo plazo sobre la evolución de la enfermedad cardiovascular.

3 MÉTODOS

3.1 Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura científica sin límite temporal y hasta abril-mayo de 2011, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
  - *Cochrane Library Plus*
  - Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
    - HTA (*Health Technology Assessment*)
    - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
    - NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)
- Bases de datos generales:
  - MEDLINE (Pubmed)
  - EMBASE (Ovid)
  - *ISI Web of science (Web of Knowledge)*
  - IBECS (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud)
  - IME (Índice Médico Español)
- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:
  - *Clinical Trials Registry (US. National Institutes of Health)*
  - *HSPROJ (Health Services Research Projects in Progress)*
  - *Center Wacht*
  - *CCT (Current Controlled Trials)*
- Literatura Gris
  - Teseo (Base de datos tesis doctorales)
  - SIGLE (*System for Information on Grey literature in Europe*)
  - NTIS (*National Tecnical Information Service*)

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 1. De modo adicional se recogió información general localizada a través del buscador Google Académico hasta mayo de 2011.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (*EndNote* X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios

que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

3.2 Criterios de selección de los artículos

La selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios previamente establecidos:

- Diseño del estudio: se incluyeron todo tipo de estudios, excepto editoriales, artículos de opinión, cartas al director y comunicaciones a Congresos.
- Tamaño de la muestra: se incluyeron únicamente aquellos estudios que, independientemente de su diseño, incluyesen un mínimo de 10 pacientes.
- Idioma: Se incluyeron todos aquellos estudios publicados en español, inglés, francés, portugués e italiano.
- Población de estudio: pacientes con hipercolesterolemia familiar homo o heterocigótica. Pacientes con hipercolesterolemia asociada a enfermedad cardiovascular resistente a tratamiento dietético y farmacológico.
- Intervención: aféresis de LDL mediante la técnica de adsorción directa por hemoperfusión (DALI) o por inmunoadsorción.
- Medidas de resultado: reducción de lipoproteínas plasmáticas, cambios bioquímicos, efectos adversos, efectos cardiovasculares a largo plazo y calidad de vida.

3.3 Extracción de datos y síntesis de la información

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión. Los datos más relevantes de los estudios incluidos se volcaron en tablas de evidencia, prestando especial interés a aquellas variables de eficacia y seguridad. Los estudios excluidos y sus causas figuran en el anexo 2.

3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según el diseño de los mismos, siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia, de acuerdo con la escala de Jovell y Navarro-Rubio (23) (anexo 3).

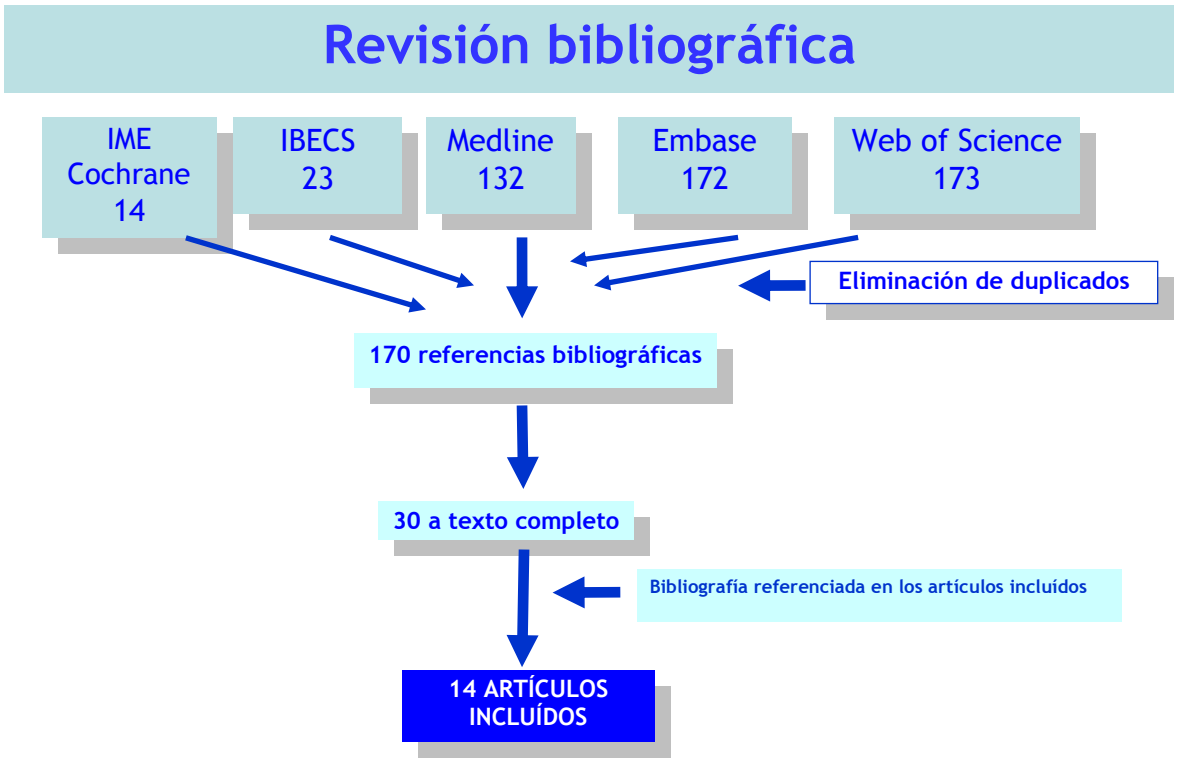
4 RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda y selección de estudios

La búsqueda bibliográfica aportó 516 referencias. Tras eliminar los estudios duplicados y realizar una lectura de los resúmenes, se seleccionaron 30 estudios para su lectura a texto completo. De ellos, 14 cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente y fueron incluidos en esta revisión (Figura 1).

Se procedió a la lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados y a su posterior evaluación, figurando en las tablas del anexo 4 los resultados más relevantes.

Figura 1: Diagrama de flujo de los estudios



4.2 Características generales de los estudios

De los 14 estudios incluidos, uno tenía carácter experimental, con un diseño de ensayo clínico aleatorizado cruzado (24), siendo el resto de tipo observacional (19, 20, 25-35). Como ya se indicó en el apartado de metodología, únicamente se incluyeron aquellos estudios con más de 10 pacientes, oscilando el tamaño muestral entre 12 y 158[1].

[1] El ensayo clínico, al tener un diseño cruzado, se consideró que cumplía esta condición a pesar de incluir sólo 8 pacientes.

También se recuperaron dos revisiones sistemáticas sobre LDL-aféresis (36, 37), aunque fueron excluidas al no abordar las preguntas de investigación efectuadas en esta revisión.

La técnica DALI fue evaluada en ocho estudios, de los que en cinco fue de forma exclusiva (19, 27, 28, 30, 31), mientras que la inmunoadsorción lo fue en cinco estudios junto a otras técnicas de aféresis (20, 24, 29, 32, 34); tres estudios evaluaron tanto la técnica DALI como la de inmunoadsorción (20, 24, 32), informándose los resultados de forma individual. También fueron publicados cuatro estudios de evaluación de diferentes técnicas de aféresis en los que los datos se aportaron de forma agregada (25, 26, 33, 35).

Estudios de evaluación de la técnica DALI

Ocho estudios evaluaron la técnica DALI incluyendo un total de 250 pacientes que recibieron 16 663 sesiones (tabla 1). Seis de estos estudios fueron llevados a cabo en Alemania, uno en Austria (24) y otro en Israel (31). Tres estudios incluyeron únicamente pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota, dos estudios pacientes con hipercolesterolemia refractaria y aterosclerosis, y otros tres, pacientes con dos o tres de las características anteriores.

Tabla 1: Estudios en los que se utilizó la técnica DALI, bien de forma única o junto a otras (pero aportando datos individuales).

Estudio	Nº pacientes	Patología	Técnica (pacientes)
Bosch, 1997 (28)	12	HC y ATE	DALI
Drager, 1998 (30)	14	HF: homo, 1; hetero, 13	DALI
Schmaldienst, 2000* (24)	8	HF: homo, 3; hetero: 5	DALI (8), DSA (8) IA (8)
Bosch, 2002 (27)	63	HC y ATE	DALI
Durst, 2002 (31)	13	HF (7); HC (3); ATE (3)	DALI
Krebs, 2004 (32)	20	HF: homo, 3; hetero, 17	DALI (9), DSA (8), FC (2), HELP (10), IA (8)
Bosch, 2006 (19)	158**	HF (81), HC (12) y ATE	DALI
Koziolek, 2010 (20)	38	HF: homo, 3; HC: 35	DALI, DSA, FC, HELP, IA

Fuente: elaboración propia; ATE: aterosclerosis; DALI (adsorción directa de lipoproteínas); DSA: adsorción con sulfato de dextrano; FC: filtrado en cascada; IA: inmunoadsorción; HC: hipercolesterolemia refractaria; HELP: aféresis extracorpórea inducida con heparina; HF: hipercolesterolemia familiar; homo: homocigota, hetero: heterocigota.
*ensayo cruzado en el que se utilizaron las tres técnicas; **sólo se proporcionan datos demográficos de 93 pacientes.

Estudios en los *que se evaluó la técnica de Inmunoadsorción*

Cinco estudios evaluaron la técnica de inmunoadsorción, incluyendo un total de 72 pacientes que recibieron 4 209 sesiones de tratamiento (tabla 2) [dos estudios utilizaron los mismos pacientes aunque evaluando diferentes variables (29, 34)]. Los lugares de realización de los estudios fueron Alemania en cuatro casos y Austria en uno (24); cuatro estudios incluyeron únicamente pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota y uno, hipercolesterolemia familiar homocigota o hipercolesterolemia refractaria.

Tabla 2: Estudios en los que se utilizó la técnica IA (junto a otras, pero aportando datos individuales).

Estudio	Nº total de pacientes	Patología	Técnica (pacientes)
Donner, 1997 (29)*	34	HF heterocigota	DSA (8), HELP (8), IA (18)
Richter, 1999 (34)*	34	HF heterocigota	DSA (8), HELP (8), IA (18)
Schmaldienst, 2000 (24)**	8	HF: homo, 3; hetero: 5	DALI, DSA, IA
Krebs, 2004 (32)	20	HF: homo, 3; hetero, 17	DALI (9), DSA (8), FC (2), HELP (10), IA (8)
Koziolek, 2010 (20)	38	HF: homo, 3; HC: 35	DALI, DSA, FC, HELP, IA

Fuente: elaboración propia; ATE: aterosclerosis; DALI (adsorción directa de lipoproteínas); DSA: adsorción con sulfato de dextrano; FC: filtrado en cascada; IA: inmunoadsorción; HC: hipercolesterolemia refractaria; HELP: aféresis extracorpórea inducida con heparina; HF: hipercolesterolemia familiar; homo: homocigota, hetero: heterocigota; ND: no disponible.
*Ambos estudios utilizan los mismos pacientes; **ensayo cruzado en el que se utilizaron las tres técnicas.

Estudios de evaluación de varias técnicas

Cuatro estudios evaluaron 123 pacientes tratados con diferentes técnicas de aféresis, entre las que estaba el DALI o la inmunoadsorción, si bien los resultados fueron proporcionados de forma agregada (tabla 3).

Tabla 3: Estudios en los que se utilizó la técnica DALI o de IA de forma conjunta con otras técnicas, proporcionando los datos agregados.

Estudio	Nº pacientes	Patología	Técnica (pacientes)
Schamberger, 2000 (35)	32	HF heterocigota: 22, HC:10	DSA (7), FC (3), HELP (8), IA (14)
Bambauer, 2003 (25)	45	HF: homo, 4; hetero, 41	DALI (5), DSA (32), IA (8)
Otto, 2004 (33)	34	HC y ATE	DALI (6), DSA (13), HELP (9), IA (6)
Blaha, 2009 (26)	12	HF	HRA (3), IA (9)

Fuente: elaboración propia; ATE: aterosclerosis; DALI (adsorción directa de lipoproteínas); DSA: adsorción con sulfato de dextrano; FC: filtrado en cascada; IA: inmunoadsorción; HC: hipercolesterolemia refractaria; HELP: aféresis extracorpórea inducida con heparina; HF: hipercolesterolemia familiar; HRA: hemorreoaféresis; homo: homocigota, hetero: heterocigota; ND: no disponible.

4.3 Características de las técnicas descritas

En la tabla 4 se resumen las características técnicas de la adsorción directa por hemoperfusión y de la inmunoadsorción en los estudios en que fueron comunicadas.

El volumen de sangre tratada osciló entre cinco y ocho litros para la técnica DALI y entre tres y seis para la inmunoadsorción, siendo la tasa de flujo en ambos casos entre 50 y 80 ml/min. La duración de las sesiones fue menor para el DALI (cerca de dos horas) frente a las tres horas por término medio que duró la inmunoadsorción. En ambos casos, la periodicidad de las sesiones osciló entre una y dos semanas.

Tabla 4: Características técnicas de DALI e inmunoadsorción.

Estudio	Volumen (ml)	Tasa de flujo (ml/min)	Tiempo (min)	Periodicidad (días)	Nº sesiones / tipo columna	
Técnica DALI						
Bosch, 1997 (28)	4943±1036	50	ND	ND	1	DALI 480
Drager, 1998 (30)	7675±1143	60	128±18	7	67	DALI 500
					126	DALI 750
					45	DALI 1000
Schmaldienst, 2000 (24)	7171±1329	50-80	135±20	7	32	DALI 750
Bosch, 2002 (27)	7387±1402	63	116	8,6±5	95	DALI 500
					1563	DALI 750
					498	DALI 1000
Durst, 2002 (31)	-	60	-	7-14	124	DALI 750
Krebs, 2004 (32)	8020±1091	-	108±12	-	477	DALI 750
Bosch, 2006 (19)	7423±1495	84	102±25	9,3±5,8	12291	Varias
Koziolek, 2010 (20)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Técnica de Inmunoadsorción						
Estudio	**Volumen (ml)**	**Tasa de flujo (ml/min)**	**Tiempo (min)**	**Periodicidad (días)**	**Nº sesiones/tipo de columna**	
Donner, 1997 (29)	ND	50-60	180-240	7-14	ND	Therasorb
Richter, 1999 (34)	ND	ND	ND	7-14	3499	ND
Schmaldienst, 2000 (24)	6000±0	50-80	195±20	7	32	Therasorb
Krebs, 2004 (32)	3334±65	ND	176±19	ND	663	Therasorb
Koziolek, 2010 (20)	ND	ND	ND	ND	15	Therasorb

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible.

4.4 Efectividad a corto plazo en la reducción de la fracción lipídica

Supone la diferencia observada en cada variable analizada, antes y después de cada sesión de aféresis.

4.4.1 Técnica DALI

En la tabla 5 se muestra el porcentaje de reducción de colesterol total, fracciones LDL y HDL (lipoproteína de alta densidad), triglicéridos y lipoproteína A en aquellos estudios en los que se utilizó la técnica DALI.

Tabla 5: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros lipídicos en estudios en los que se utilizó la técnica DALI.

Estudio	Nº pacientes	Nº sesiones/columna		% reducción media del total de sesiones				
				CT	LDL	HDL	TG	Lp(a)
Bosch, 1997 (28)	12	1	DALI 480	34±6	45±8	0±6	23±20	43±15
Drager, 1998 (30)	14	67	DALI 500	49±10	64±8,6	7,7±17	21±23	59±12
		126	DALI 750	51±8	67±10	6,6±12	22±23	63±8
		45	DALI 1000	59±8,6	76±7,9	11±8,6	30±30	70±13
Schmaldienst, 2000 (24)	8	32	DALI 750	61	75	13	39	65
Bosch, 2002 (27)	63	95	DALI 500	45±7	52±16	-1±10	30±15	55±12
		1563	DALI 750	52±8	69±12	11±10	27±28	65±12
		498	DALI 1000	57±8	71±10	10±11	26±27	68±12
Durst, 2002 (31)	13	124	DALI 750	51	59	11,9	27	ND
Krebs, 2004 (32)	20	477	DALI 750	58	67	19	36	68
Bosch, 2006 (19)*	158	12291	Varias	54± 9	69± 12	15± 9	ND	56± 23
Koziolek, 2010 (20)	38	1344	ND	ND	68±6	24±8	63±14	74±5

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; Lp(a): lipoproteína A.
*Los resultados fueron proporcionales según la columna utilizada: DALI 500, 750, 1000 y 1250

En los estudios de Drager et al. (30) y Bosch et al. (27), los resultados se muestran desagregados según el tipo de columna utilizada, observándose una relación directa entre el tamaño de la columna y el porcentaje de reducción. En otro estudio de Bosch et al. (19) los resultados se muestran en rangos, siendo también la reducción proporcional a la columna usada. En todos los casos, la columna más utilizada fue la DALI 750.

4.4.2 Técnica de Inmunoadsorción

En la tabla 6 se muestra el porcentaje de reducción media de diferentes parámetros lipídicos observados en los estudios en los que se utilizó la técnica de inmunoadsorción.

Tabla 6: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros lipídicos en estudios en los que se utilizó la técnica de inmunoadsorción.

Estudio	Nº pacientes / sesiones	% de reducción media del total de sesiones				
		CT	LDL	HDL	TG	Lp(a)
Richter, 1999 (34)	18 /3499	52	62	15	44	51
Schmaldienst, 2000 (24)	8 / 32	68	66	20	48	71
Krebs, 2004 (32)	8 / 663	57	66	21	52	70
Koziolek, 2010 (20)	ND / 15	ND	64±5	16±10	35±14	55±8

Fuente: elaboración propia; ND: no disponible; CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; Lp(a): lipoproteína A.

Los resultados no muestran grandes diferencias respecto de los obtenidos por la técnica DALI (tabla 5) salvo una mayor reducción de las cifras de HDL y triglicéridos, la cual se observa también en aquellos estudios en los que se utilizan varias técnicas de aféresis (tabla 7).

Tabla 7: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros en estudios en los que se utilizaron varias técnicas de aféresis, aportando los datos de forma agregada.

Estudio	Nº pacientes	Técnicas	% reducción media				
			CT	LDL	HDL	TG	Lp(a)
Bambauer, 2003 (25)	45	DSA, IA y DALI	57	56	14	46	76
Otto, 2004 (33)	34	HELP, DSA, IA y DALI	54	65	16	46	ND
Blaha, 2009 (26)	12	IA, HRA	ND	82	ND	ND	82

Fuente: elaboración propia; CT: colesterol total; DALI (adsorción directa de lipoproteínas); DSA: adsorción con sulfato de dextrano; FC: filtrado en cascada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HELP: aféresis extracorpórea inducida con heparina; HRA: hemorreoaféresis; IA: inmunoadsorción; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína A; ND: no disponible; TG: triglicéridos.

4.5 Efectividad a largo plazo en la reducción de la fracción lipídica

Únicamente cinco estudios evaluaron la reducción de la fracción lipídica del plasma a largo plazo (entre uno y cinco años (tabla 8).

En los estudios de Bosch et al. (19, 27), la técnica evaluada fue el DALI y la reducción a largo plazo se calculó teniendo en cuenta la LDL inicial (antes de la primera sesión) y la media de las tres últimas sesiones, mientras que Donner et al. (29) y Richter et al. (34) evaluaron la inmunoadsorción teniendo en cuenta la diferencia con las cinco últimas sesiones. Por último, el estudio de Otto et al. (33) calculó la reducción teniendo en cuenta la LDL de antes de la primera sesión y la última analizada, si bien, como ya se comentó, este estudio utilizó varias técnicas proporcionando los datos de forma agregada.

Tabla 8: Porcentaje de reducción de diferentes parámetros en estudios a largo plazo.

Estudio	Nº pacientes	Seguimiento	Técnica	% reducción media total de sesiones				
				CT	LDL	HDL	TG	LP(a)
Donner, 1997 (29)	34	3,5±2,5 años	IA	35	52	+22	ND	52
Richter, 1999 (34)	34	4,6±2,6 años	IA	ND	52	30	ND	52
Bosch, 2002 (27)	63	12 meses	DALI	ND	42±18	+4±17	ND	ND
Otto, 2004 (33)*	34	5,3±4,2 años	HELP (9), DSA (13), IA (6), DALI (6)	11	19	0	+16	ND
Bosch, 2006 (19)	158	25±16 meses	DALI	-	40±59	16±33	11±67	35±60

Fuente: elaboración propia; CT: colesterol total; DALI (adsorción directa de lipoproteínas); DSA: adsorción con sulfato de dextrano; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HELP: aféresis extracorpórea inducida con heparina; IA: inmunoadsorción; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína A; ND: no disponible; TG: triglicéridos.
*muestra los datos agregados.

4.6 Cambios en parámetros bioquímicos

No se observaron cambios agudos en los parámetros hepáticos, renales o hematológicos en los escasos estudios que comunicaron alteraciones de parámetros bioquímicos. Únicamente se comunicó, con la técnica DALI, un incremento del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y una disminución del tiempo de protrombina debido al bolo inicial de heparina y reducciones de la IgG, IgA e IgM debido a coadsorción inespecífica (27, 30).

También se observó una reducción del calcio ionizado debido a la utilización de citrato en anticoagulación y un ligero incremento de la glucemia debido a la administración de ACD-A, que contiene glucosa (27). Por último, Otto et al. (33) observaron una pequeña aunque significativa reducción de la proteína C reactiva después de una media de 5,3 años de aféresis regular con varias técnicas.

4.7 Efectos sobre la progresión clínica de la enfermedad aterosclerótica

Son escasos los estudios en los que se evaluó el efecto a largo plazo de la LDL-aféresis sobre la enfermedad aterosclerótica.

Con la técnica de inmunoadsorción y tras un seguimiento de 4,6 años, se observó regresión de la aterosclerosis coronaria en el 8,7% de los pacientes, no produciéndose progresión de la misma en el resto (29, 34).

Otros cuatro estudios recogieron datos de la evolución de la enfermedad aterosclerótica, si bien en todos ellos, los pacientes fueron sometidos a diferentes técnicas de LDL-aféresis, mostrándose los datos agregados. Tras 10 años de seguimiento de una muestra de 45 pacientes sometidos a LDL-aféresis, de los que el 95% tenían enfermedad coronaria sintomática, Bambauer et al. (25) observaron la desaparición de angor en la práctica totalidad de los pacientes. Por su parte, Blaha et al. (26) estudiaron el grosor de la íntima carotídea tras 3 años de tratamiento, observando engrosamiento de la misma en el 50% de los pacientes y reducción o no cambios en el 50% restante.

Krebs et al. (32) realizaron un seguimiento de 15 años a 20 pacientes sometidos a diferentes técnicas de LDL-aféresis. Como puede observarse en la tabla 9, se produjo una estabilización en la mayoría de los parámetros, excepto en la aterosclerosis, que se vio incrementada (fundamentalmente, esclerosis de aorta abdominal y presencia de arteriopatía periférica).

Tabla 9: Progresión clínica en pacientes tras 15 años de tratamiento con diferentes técnicas de LDL-aféresis. Estudio de Krebs et al. (32).

	Antes del tratamiento (n 20)	Al final del tratamiento (n 19)	Diferencia
EC	17	18	+ 1
IAM	14	16	+ 2
ACTP	3	5	+ 2
Bypass	7	9	+ 2
ATE	19	32	+ 13
Angor	18	16	- 2

Fuente: elaboración propia a partir del estudio de Krebs et al. (32). ACTP: angioplastia transluminal coronaria; ATE: enfermedad aterosclerótica en localizaciones no coronarias; EC: enf. coronaria (pacientes con afectación de uno o más vasos); IAM: infarto agudo de miocardio.

Por último, Koziolek et al. (20) realizaron el seguimiento de 38 pacientes durante 20 años. El número de eventos primarios (mortalidad y eventos cardiovasculares graves) y secundarios (necesidad de coronariografía, y/o ACTP o bypass) por persona/año en los 3 años previos al tratamiento fue del 7,02% y

del 22,8%, respectivamente, y tras ser sometidos a LDL aféresis, del 1,17% y 3,8%. En la tabla 10 se muestran los resultados de progresión/regresión de la enfermedad coronaria a 5, 10 y 15 años, en aquellos pacientes que precisaron coronariografía. Respecto a la fracción de eyección, no se observaron cambios significativos entre antes del tratamiento (62%) o a lo largo del seguimiento (64% a los 5 años, 65% a los 10 años y 58% a los 15 años). A los 5 años solamente se observó estenosis de una arteria aferente al cerebro en el 3% de los pacientes y a los 5, 10 y 15 años, un empeoramiento de la arteriopatía periférica en el 13%, 0% y 9%, respectivamente.

Tabla 10: Progresión, regresión o no cambios de la enfermedad coronaria tras 5, 10 o 15 años en pacientes que precisaron coronariografía. Estudio de Koziolek et al. (20).

	Progresión	Regresión	Sin cambios	Sin seguimiento
5 años (n=35)	31,4%	22,9%	2,9%	42,8%
10 años (n=20)	10%	10%	5%	75%
15 años (n=11)	18,3%	0%	18,3%	63,4%
Fuente: elaboración propia a partir del estudio de Koziolek et al. (20).				

4.8 Efectos adversos

En líneas generales, los efectos adversos fueron escasos y de carácter leve. En la tabla 11 se clasifican los efectos adversos observados en los estudios incluidos y clasificados según fueran clínicos o relacionados con la técnica. De entre los clínicos, los más frecuentes fueron la hipotensión y las parestesias. Durst et al. (31) observaron un alto porcentaje de reacciones alérgicas, si bien el tamaño muestral del estudio era muy pequeño. De entre los problemas técnicos, los más frecuentes fueron la dificultad del acceso venoso, la aparición de hematomas, no alcanzar un flujo sanguíneo suficiente o problemas relacionados con las columnas. No se han incluido los efectos adversos de los estudios de Richter et al. (34), Bambauer et al. (25) y Blaha et al. (26) debido a utilizar varias técnicas y no mostrar los datos desagregados.

Tabla 11: Efectos adversos observados con la técnica DALI o IA en los estudios incluidos.

Estudio	Técnica	Nº pacientes / sesiones	Efectos adversos	EA Clínicos	EA Técnicos
Bosch, 1997 (28)	DALI	12/1	Sin eventos	-	-
Drager, 1998 (30)	DALI	14/238	6,3%, el 4,2% relacionados con la técnica.	Angor (1,26%), calor torácico (0,4%), hipotonía leve (0,4%), hipocalcemia (0,4%) ,	Obstrucción de aguja (0,84%) , coagulación en el circuito (0,4%), dificultad para agitar el adsorbente (0,4%) .
Schmaldienst, 2000 (24)	IA, DALI, DSA	8/32	Sin eventos	-	-
Bosch, 2002 (27)	DALI	63/2156	Sesiones con efectos adversos: 5,1%	Total: 3,1%. Hipotensión: 1,2%; parestesias: 1,1%; vértigo: 0,6%.	Dificultad de acceso venoso o hematoma: 1,5%; flujo sanguíneo insuficiente: 0,7%; problemas con las columnas: 0,4%.
Durst, 2002 (31)	DALI	13/124	38% de pacientes.	Reacción alérgica: 23%, rabdomiolisis: 7,7%, dolor lumbar: 7,7%.	NE
Bosch, 2006 (19)	DALI	158/12291	3,9% de sesiones	Total: 3,9%. Hipotensión: 0,97%; Parestesias: 0,46%; Dolor: 0,36%.	Total: 1,7%. Flujo sanguíneo insuficiente: 0,36%; dificultad de acceso venoso: 0,33; problemas con las columnas: 0,28% o con las bolsas: 0,20%.
Koziolek, 2010 (20)	IA, HELP, DSA, DALI, FC	38/10906	Sin diferencias significativas entre los diferentes métodos.	HELP: 5,8%; DALI: 5%; DSA: 4,6%; IA:13,3%	HELP: 7,8%; DALI: 2,9%; DSA: 2,6%; IA:13,3%

Fuente: elaboración propia; DALI (adsorción directa de lipoproteínas); DSA: adsorción con sulfato de dextrano; EA: efecto adverso; HELP: aféresis extracorpórea inducida con heparina; IA: inmunoadsorción; NE: no especificado.

4.9 Ensayos en marcha

No se encontraron ensayos clínicos en marcha de técnicas de adsorción directa de lipoproteínas o de inmunoadsorción como tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

5 DISCUSIÓN

5.1 Metodología de los estudios

Trece estudios incluidos en esta revisión fueron de carácter observacional y solamente uno de carácter experimental, clasificándose respectivamente en los niveles VIII y IV de la escala de calidad de Jovell y Navarro-Rubio (anexo 3).

La técnica DALI fue evaluada en ocho estudios y la inmunoadsorción en cinco, de los que tres fueron comunes a ambas técnicas. En general, aquellos que evaluaron la técnica DALI aportaron mayor información sobre su efectividad y seguridad que los estudios de inmunoadsorción, siendo de destacar el estudio en el que se describió una serie de 158 pacientes que recibieron más de 12 000 sesiones (19).

Debido a la baja prevalencia de la enfermedad, la mayoría de los artículos tuvieron un escaso tamaño muestral y algunos no se ciñeron a pacientes con hipercolesterolemia familiar sino que incluyeron también aquellos con hipercolesterolemia resistente a tratamiento dietético y farmacológico. En algunos estudios se observaron limitaciones metodológicas, como inadecuada descripción de los criterios de selección de los pacientes, no descripción de parámetros importantes, como pérdidas del seguimiento o efectos adversos producidos por la técnica. Además, en algunos estudios se utilizaron diferentes métodos de LDL-aféresis, mostrándose los datos agregados, lo que no permitió una comparación entre ellos. Todo ello limita poder realizar conclusiones definitivas acerca de los diferentes aspectos evaluados en esta revisión.

Únicamente un estudio hizo declaración de conflictos de interés (20) (recepción de ayudas de investigación, dietas y ayudas de viaje de diferentes empresas, entre ellas, Fresenius, fabricante del sistema DALI), aunque en tres de ellos figuran como coautores personas pertenecientes a la empresa fabricante de la tecnología (19, 28, 30).

5.2 Efectividad de la técnica

Existe el consenso de que un sistema de LDL-aféresis debería conseguir reducir el colesterol LDL al menos un 60% tras una única sesión (38). En la tabla 12 se muestra la media ponderada (por número de sesiones) de la reducción de LDL, HDL y Lp(a) obtenida por los sistemas DALI y de inmunoadsorción en los estudios incluidos en esta revisión. Puede observarse la similar eficacia y selectividad de ambos métodos y la comparación con los resultados obtenidos por las técnicas DSA y HELP en aquellos estudios incluidos en los que se utilizaron diferentes métodos de aféresis (20, 24, 32, 34).

Tabla 12: Media ponderada de la reducción de LDL, HDL y Lp(a) obtenida con diferentes técnicas.

	Nº sesiones	LDL	HDL	Lp(a)
Estudios de evaluación del sistema DALI e IA				
DALI (19, 20, 24, 27, 28, 30-32)	15957	65,9%	14,7%	55,9%
IA (20, 24, 32, 34)	4209	62,7%	16,0%	54,2%
Estudios en los que se evaluaron varios métodos				
DSA (20, 24, 32, 34)	2033	61,6%	30,1%	62,1%
HELP (20, 32, 34)	10950	59,7%	24,7%	63,8%

Fuente: elaboración propia; DALI (adsorción directa de lipoproteínas); DSA: adsorción con sulfato de dextrano; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HELP: aféresis extracorpórea inducida con heparina; IA: inmunoadsorción; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína A.

La utilización de uno u otro método dependerá de diversas razones, entre ellas, la familiaridad del clínico con la técnica, aspectos económicos o la aparición de algún efecto adverso, por lo que en muchos casos un paciente con HF puede ser sometido a varios métodos de LDL-aféresis a lo largo de su vida. En este sentido, un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en Italia recogió los resultados de 31 000 sesiones de LDL-aféresis llevadas a cabo desde 1985 hasta 2007, siendo las técnicas más utilizadas, la DSA con 20 dispositivos a lo largo del país, DALI con 16, HELP con 14, plasmaféresis con 6 e inmunoadsorción (Therasorb®) con 4 (39).

La comparación entre las técnicas DALI e IA parece similar en términos de efectividad si bien el sistema DALI tiene la ventaja de su sencillez y facilidad de manejo, al no necesitar la separación inicial de plasma. Esto simplifica el procedimiento que se traduce en una reducción del tiempo de preparación antes de cada tratamiento, por lo que el tiempo total necesario suele ser menor respecto a la inmunoadsorción.

5.2.1 Influencia sobre factores de coagulación, hemorreología y adhesión molecular

Se ha observado que la LDL-aféresis produce una reducción de los factores de coagulación XI, V, IX, VIII, XII y del factor de von Willebrand entre el 46% y el 83%, y de los factores II, X, VII, fibrinógeno, proteína S y antitrombina entre el 4% y el 14% (40). Esta eliminación de factores de la coagulación se ha demostrado para varias técnicas, como la filtración en cascada o los sistemas HELP, DSA y DALI, contribuyendo, junto a la administración de heparina antes de cada sesión de tratamiento, al aumento del tiempo de protrombina o del tiempo de tromboplastina parcial activado comunicado en varios de los estudios incluidos (27, 28, 30).

También se ha descrito un significativo descenso de la viscosidad plasmática y de la agregación eritrocítica después de una única sesión de DALI, que podría estar relacionado con la reducción del colesterol LDL y la adsorción de factores de la coagulación (41, 42).

Por último, se ha demostrado que tanto el DALI como la DSA y el HELP reducen de forma significativa la concentración plasmática de moléculas de adhesión celular, íntimamente relacionadas con la enfermedad aterosclerótica, siendo en el caso del DALI, del 6% para la E-selectina (molécula de adhesión endotelio-leucocito 1) y del 16% para la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1) (43).

5.2.2 Efectos sobre variables cardiovasculares

Como ya hemos visto en el apartado de resultados, son escasos los estudios de evaluación del efecto de la LDL-aféresis sobre la enfermedad aterosclerótica a largo plazo.

Se ha observado que tras 4,6 años, la inmunoadsorción produce regresión de la aterosclerosis coronaria en el 8,7% de los pacientes, sin producirse progresión de la misma en el resto (29, 34).

Respecto al sistema DALI, un análisis retrospectivo de 18 pacientes tratados durante 3,8 años observó una mejoría significativa de la incidencia y gravedad de la angina y de la disnea en el 56% de los pacientes, sin producirse cambios en el 44% de los casos restantes (44). Estos resultados podrían explicarse por el beneficioso efecto del DALI sobre la hemorreología (41, 42). En este mismo estudio, previamente a comenzar con la LDL-aféresis, los pacientes clasificaron su estado general como bueno, aceptable o malo en el 39%, 33% y 28%, respectivamente, observándose una gran mejoría después de una media de 3,8 años tratamiento, siendo la distribución anterior del 83%, 17% y 0%, respectivamente. Respecto a variables cardiovasculares críticas (infarto, bypass o ACTP/implantación de stent), en los 3 años previos a comenzar con la LDL-aféresis con el sistema DALI se produjeron 26 episodios (0,48 episodios por paciente/año) y sólo 6 (0,09 episodios por paciente/año) en los 3,8 años posteriores ($P<0.004$). De esta manera, únicamente se necesitarían tratar 2,3 pacientes para evitar un episodio cardiovascular durante un periodo de 3,8 años.

Otros cuatro estudios recogieron datos de evolución de la enfermedad aterosclerótica, si bien en todos ellos, los pacientes fueron sometidos a diferentes técnicas de LDL-aféresis, mostrándose los datos agregados. Se observó que la LDL-aféresis hace desaparecer el angor en la práctica totalidad de los pacientes con enfermedad coronaria sintomática, tanto a los 10 (25) como a los 15 años (32), con escasa progresión de la enfermedad a nivel coronario, aunque sí en otras localizaciones (32). Esto se traduce en una reducción de la necesidad de ACTP o bypass en un 83,3% e importantes reducciones en la mortalidad y en eventos cardiovasculares graves, pasando del 7% en los 3 años previos al tratamiento al 1% tras 20 años de LDL aféresis. (20). También se ha observado reducción o no progresión de la íntima carotídea en el 50% de los pacientes sometidos a tres años de LDL-aféresis (26).

El estudio Hokuriku (45) analizó prospectivamente el curso natural de 130 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica tratados con o sin LDL-

aféresis, además de tratamiento hipolipemiante. A los 6 años de seguimiento se observó un 10% de pacientes con algún evento coronario (muerte, IAM, ACTP o bypass) en el grupo que recibió aféresis, frente al 64% en el grupo que no la recibió, siendo la reducción del 72%.

Por último reseñar un metanálisis (46, 47) en el que se evaluaron aquellos estudios de dos o más años de seguimiento con pacientes afectos de hipercolesterolemia familiar y en los que se contemplasen los cambios angiográficos producidos. Los seis estudios incluidos mostraron progresión angiocardiográfica de la enfermedad aterosclerótica en el 46% de los pacientes del grupo control (dieta), en el 33% de los que recibieron tratamiento farmacológico y sólo en el 18% de los sometidos a LDL-aféresis. Los porcentajes de los que mostraron regresión o no cambios fueron del 54%, 67% y 82%, respectivamente. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los resultados sugieren que la LDL-aféresis asociada a tratamiento farmacológico podría ser más efectiva en frenar la progresión de la enfermedad cardiovascular en pacientes con HF que el tratamiento farmacológico sólo y que ambos son, a su vez, más efectivos que el placebo.

5.3 Seguridad de la técnica

Clínicamente, alrededor del 95% de las sesiones no presentaron efectos adversos y la distribución de los mismos a lo largo del tiempo siguió una curva exponencial descendente, observándose la mayor incidencia en la primera sesión, lo que podría ser debido a la “curva de aprendizaje” tanto de pacientes como de profesionales (19, 27).

Sin embargo, fundamentalmente durante las primeras sesiones, algunos pacientes experimentaron efectos adversos, como hipotensión o parestesias. La hipotensión es un efecto adverso común en cualquier clase de tratamiento extracorpóreo de sangre, apareciendo también con otras técnicas aferéticas (48, 49), y siendo sus causas potenciales, la hipovolemia, la disminución de la presión oncótica debido a la eliminación de lipoproteínas y las reacciones vasovagales (27).

Otra posible causa de hipotensión sería una mayor activación de la bradiquinina. Al igual que en la LDL-aféresis mediante DSA, el DALI utiliza superficies de adsorción cargadas negativamente, lo que conlleva un incremento de la activación de la bradiquinina que podría contribuir a la hipotensión (50). Debido a que la bradiquinina es rápidamente degradada a metabolitos inactivos mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los IECA de efecto a largo plazo (aunque no los antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II) están contraindicados en la LDL-aféresis tanto con DALI como con DSA (51, 52). Sin embargo, los IECAS de efecto a corto plazo, como el captopril, pueden ser usados si se omite la dosis anterior al día en que se realiza la técnica (51). También se ha observado una disminución de los niveles de calcio ionizado debido a la anticoagulación por citrato y que podría ser la causa de la aparición de parestesias, calambres musculares y tetania (27).

Desde un punto de vista técnico, los problemas más frecuentes de las técnicas DALI e IA estuvieron relacionados con el acceso venoso y el flujo de sangre, habituales y comparables a la publicada para otras técnicas de aféresis (DSA, 3,6%; HELP, 4,4%) (48, 49). Los problemas específicos provocados por los desechables del sistema DALI mostraron una baja incidencia (0,65% de los casos).

5.4 Utilización de la LDL-aféresis en niños y adolescentes

Hay pocas series de casos descriptivas del efecto de la LDL-aféresis en niños y adolescentes y, de hecho, todos los estudios de esta revisión incluían únicamente adultos.

Palcoux et al. (53) realizaron un estudio en Francia con todos aquellos niños y adolescentes en tratamiento con LDL-aféresis con el fin de conocer su viabilidad, seguridad y eficiencia. Para ello consultaron el registro de la Sociedad Francesa de Hemoaféresis y enviaron un cuestionario a los 27 niños que habían comenzado sesiones de LDL-aféresis antes de los 15 años de edad. El grupo consistía en 14 niñas y 13 niños, descendientes de 22 familias, siendo diagnosticados entre el nacimiento y los 12 años de edad, de los que el 63% lo fueron antes de los cinco años, fundamentalmente por la presencia de xantomas cutáneos o tendinosos.

El comienzo de la aféresis osciló entre los 3,5 y los 14 años de edad y los principales métodos utilizados fueron el DSA, con o sin separación de plasma, y el DALI. Esta última técnica fue realizada con columnas 750 o 1000 y el volumen de sangre tratado osciló entre 3 500 y 9 000 ml dependiendo del peso corporal del niño. El porcentaje de reducción tras una sesión fue del 72% para la LDL y del 22% para la HDL. Tras 14 años de seguimiento todos los pacientes estaban vivos y habían tenido un normal desarrollo físico y sexual. Los xantomas tendinosos desaperecieron en el 52% que los presentaban y disminuyeron de forma muy importante en dos. En 22 pacientes (81%) no se presentaron eventos cardiovasculares desde el inicio de la LDL aféresis, uno de los cuales había presentado un IAM antes del tratamiento. Para los autores, la LDL-aféresis es factible en niños de edades tempranas, efectiva, viendo los resultados bioquímicos y los evntos cardiacos y segura, con pocos efectos adversos y problemas técnicos.

5.5 Indicaciones de la LDL-aféresis

La aféresis de LDL es considerada por muchos autores una intervención terapéutica adicional para disminuir los niveles de colesterol LDL, siendo su principal indicación la hipercolesterolemia familiar homocigota que, como ya se ha indicado, se caracteriza por hipercolesterolemia extrema y un elevado riesgo cardiovascular (20, 30, 31, 46, 54, 55). El comienzo de la aféresis se recomienda lo más pronto posible, generalmente entre los 6 y 7 años de edad, ya que comenzar el tratamiento después de los 10 años podría ser tarde para prevenir el establecimiento de una fibrosis valvular aórtica, complicación frecuente en la HF homocigota (46).

Se ha propugnado también su utilización en la HF heterocigota con elevados niveles de colesterol LDL y en una pequeña cohorte de pacientes con hipercolesterolemia grave y daño cardiovascular que no consiguen un adecuado nivel de colesterol LDL o lipoproteína (a) a pesar de dieta y tratamiento farmacológico a dosis máximas (20).

5.5.1 Recomendaciones de instituciones internacionales

El Comité de Aplicaciones de Aféresis de la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) es el encargado de revisar y categorizar las indicaciones de la aféresis terapéutica. Este proceso se realiza periódicamente, habiéndose publicado en 2010 la quinta edición especial (56). A partir de 2007, la ASFA incorpora una revisión sistemática en la clasificación y categorización de las indicaciones y en esta quinta edición realiza las recomendaciones basándose en el sistema GRADE. Las entidades clínicas contempladas actualmente son 59, clasificadas en 4 categorías en relación a la indicación como tratamiento de la aféresis terapéutica (tabla 13). La indicación de la aféresis para la hipercolesterolemia familiar no ha cambiado desde 2007, considerándose Categoría I para la HF homocigota y categoría II para la heterocigota (57).

Tabla 13: Indicaciones de aféresis terapéutica. Categorías 2010 de la ASFA (56).

- *Categoría I*. Enfermedades en las que la aféresis es aceptada como primera línea de tratamiento, ya sea como tratamiento primario independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento..
- *Categoría II*. Enfermedades en las que la aféresis es aceptada como segunda línea de tratamiento, ya sea como tratamiento independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
- *Categoría III*. El papel óptimo de la aféresis terapéutica no está establecido, por lo que la decisión tiene que ser individualizada.
- *Categoría* IV. Enfermedades en las que la evidencia publicada demuestra o sugiere que la aféresis es ineficiente o perjudicial.

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (58), en su Guía de identificación y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar realiza las siguientes recomendaciones sobre los sistemas de LDL-aféresis:

- Se debería considerar la posibilidad de ofrecer LDL aféresis para el tratamiento de adultos y niños/jóvenes con HF homocigota. El comienzo dependería de factores tales como la respuesta del paciente al tratamiento farmacológico y a la presencia de enfermedad coronaria.
- En casos excepcionales, como cuando hay enfermedad coronaria progresiva y sintomática a pesar de un tratamiento hipolipemiante a dosis máximas, se debería considerar la posibilidad de ofrecer la LDL-aféresis también a personas con HF heterocigótica. Ésta debería realizarse de forma individualizada en un centro especializado y registrando los casos de forma adecuada.

Por último, el *National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia* de EE.UU. (59) adopta la recomendación de la FDA norteamericana de utilizar la LDL-aféresis en pacientes en los que ha fallado un tratamiento previo con dieta y fármacos hipolipemiantes (dos agentes de distinta clase a la máxima dosis tolerada durante al menos 6 meses) y que presenten:

- HF homocigota con colesterol LDL ≥ 300 mg/dL (o colesterol no HDL ≥ 330 mg/dL)
- HF heterocigota con colesterol LDL ≥ 300 mg/dL (o colesterol no HDL ≥ 330 mg/dL) y uno o ninguno factores de riesgo
- HF heterocigota con colesterol LDL ≥ 200 mg/dL (o colesterol no HDL ≥ 230 mg/dL) y dos factores de riesgo o lipoproteína (a) ≥ 50 mg/dL.
- HF heterocigota con colesterol LDL ≥ 160 mg/dL (o colesterol no HDL ≥ 190 mg/dL) y muy elevado riesgo (enfermedad coronaria documentada u otra enfermedad cardiovascular o diabetes).

5.6 Costes de las técnicas

5.6.1 Coste de la adsorción directa de lipoproteínas (DALI)

La información sobre los costes del material necesario para la realización de la técnica de adsorción directa de lipoproteínas (DALI) fue facilitada por la casa comercial *Fresenius Medical Care*. Cada sesión de tratamiento (que incluye la cesión y el mantenimiento del monitor de hemoadsorción 4008 ADS) precisa de un set DALI que consta de los siguientes componentes:

- Cartucho de adsorción DALI (500, 750, 1000 o 1250)
- Líneas de sangre (entrada y salida)
- Bolsa de recogida (10 litros)
- Solución DALI (NaCl) de 1000 ml.
- Solución DALI (ACD-A) de 1000 ml.
- Conector en Y

El coste de los sets viene dado por el tipo de cartucho de adsorción incluido:

- Cartucho de adsorción DALI 500 = 670,74€
- Cartucho de adsorción DALI 750 = 875,89€
- Cartucho de adsorción DALI 1000 = 1 043,39€
- Cartucho de adsorción DALI 1250 = 1 248,54€

Además, en cada sesión se necesitan 6000 ml de solución de cebado con un coste unitario de 36,45 €. De esta manera, el coste del tratamiento de un paciente/año vendría dado por el número de sesiones necesarias para el control de la hipercolesterolemia, siendo de 47 441€ en el caso de sesiones semanales y de 23 721€ en el caso de realizarlas cada dos semanas (tabla 14).

Tabla 14: Coste anual del tratamiento con la técnica DALI según el régimen de sesiones.

Régimen de aféresis	Nº de sesiones/año	Coste anual paciente/año*
Sesión semanal	52	47 441 €
Sesión cada dos semanas	26	23 721 €
Fuente: elaboración propia. * Para el cálculo se ha utilizado el coste de la columna de adsorción 750, la más utilizada. IVA incluido.		

5.6.2 Coste de la inmunoadsorción

La información sobre los costes del material necesario para la realización de la técnica de inmunoadsorción fue facilitada por la casa comercial Miltenyi Biotec. Cada sesión de tratamiento precisa los siguientes componentes:

- Dispositivo de aféresis TheraSorb® LIFE 18 (cesión por consumo de columnas)
- Columnas TheraSorb® (2 unidades por paciente), hay dos tipos:
  - TheraSorb-LDL Adsorber Kit: consta de un par de columnas, que pueden ser utilizadas hasta 40 tratamientos por paciente adulto. Precio unitario: 18 540€ + 8% IVA.
  - TheraSorb LDL 100 Kit: consta de un par de columnas, que pueden ser utilizadas hasta 20 tratamientos por paciente pediátrico. Precio unitario: 9 000€ + 8% IVA
- Material fungible (LDL *Complete Treatment Set*): 1 230€ (1 uso por sesión)
- La empresa tiene una oferta que será válida mientras se necesite tratar un paciente mediante la técnica de LDL aféresis y que consiste en un descuento del 100% en las columnas y el 15% en los *Complete Treatment Set*. Para ello deberá haber un pedido mínimo de 6 unidades del *Complete Treatment Set*.

El coste del tratamiento por paciente/año vendrá dado por el número de sesiones necesarias para el control de la hipercolesterolemia y por la vigencia o no de la oferta (tabla 15).

Tabla 15: Coste anual del tratamiento por paciente con la técnica IA según régimen de sesiones y oferta

Régimen de aféresis	Nº de sesiones/año	Set de columnas necesarios/año	Coste columnas**	Coste set	Coste anual paciente/año***
Con las ofertas ofrecidas por la casa comercial*					
Sesión semanal	52	1,3	0 €	58 687 €	**58 687 €**
Sesión cada dos semanas	26	0,65	0 €	29 344 €	**29 344 €**
Sin contemplar ofertas					
Sesión semanal	52	1,3	26 030 €	69 077 €	**84 717 €**
Sesión cada dos semanas	26	0,65	13 015 €	34 538 €	**42 359 €**
Fuente: elaboración propia. * 100% de descuento en columnas y 15% en set; **Se ha utilizado el supuesto de Therasorb LDL Adsorber; ***IVA incluido.					

6 CONCLUSIONES

- Existe una limitada evidencia científica de calidad acerca de la efectividad y seguridad de las técnicas de adsorción directa (DALI) e inmunoadsorción como tratamiento adyuvante de la hipercolesterolemia familiar, consistiendo fundamentalmente en estudios de carácter observacional.

- Estas técnicas parecen ser efectivas a la hora de reducir los niveles de colesterol LDL, siendo sus resultados similares, si bien es de destacar la sencillez del sistema DALI y su facilidad de manejo al no necesitar la separación inicial de plasma.

- Los estudios a largo plazo de morbilidad y mortalidad son escasos. Tras 4,6 años de inmunoadsorción se observó regresión de la aterosclerosis coronaria en el 8,7% de los pacientes, estabilizándose en el resto. Con el sistema DALI, un seguimiento de 3,8 años observó mejoría en el angor y la disnea del 56% de los pacientes, reduciéndose en un 77% la aparición de episodios cardiovasculares críticos.

- Estudios en los que se emplearon varias técnicas de LDL-aféresis mostraron la desaparición del angor en la práctica totalidad de los pacientes con enfermedad coronaria sintomática, tanto a los 10 como a los 15 años, con escasa progresión de la enfermedad a nivel coronario, aunque sí en otras localizaciones, reduciéndose la necesidad de ACTP o bypass en un 83,3% y la mortalidad y los eventos cardiovasculares graves en un 86% tras 20 años de LDL aféresis.

- Por último, un metanálisis mostró progresión angiocardiográfica de la enfermedad aterosclerótica en el 46% de los pacientes del grupo control (dieta), en el 33% de los que recibieron tratamiento farmacológico y sólo en el 18% de los sometidos a LDL-aféresis.

- Las técnicas evaluadas parecen ser seguras, con un 95% de las sesiones sin presentar efectos adversos y siendo éstos de carácter leve. Su distribución a lo largo del tiempo siguió una curva exponencial descendente, observándose la mayor incidencia en la primera sesión, lo que podría ser debido a la “curva de aprendizaje” de los profesionales.

- A igual efectividad y seguridad, el coste de la técnica DALI es menor que el de la inmunoadsorción.

7 RECOMENDACIONES

- La LDL-aféresis parece una técnica efectiva y segura como tratamiento coadyuvante de la hipercolesterolemia familiar, siendo imprescindible en todos los casos, una adecuada selección de los pacientes.
- La LDL-aféresis estaría recomendada en aquellos casos de hipercolesterolemia familiar homocigota (categoría I de la ASFA, 2010), asociada siempre a otras medidas dietéticas y farmacológicas. En estos casos, su comienzo debería ser lo más precoz posible.
- Debería considerarse también en aquellos casos de HF heterocigótica (categoría II de la ASFA, 2010), con enfermedad coronaria progresiva y sintomática a pesar de un tratamiento farmacológico hipolipemiante a dosis máximas.
- En todos los casos, la LDL-aféresis debería realizarse de forma individualizada, en un centro especializado y realizando un adecuado registro de casos.
- Dada la previsible baja frecuencia de utilización de esta técnica, seria recomendable su centralización en un único centro hospitalario.
- Son necesarios estudios de calidad, de carácter comparativo y de suficiente robustez estadística que aporten datos definitivos sobre la eficacia, seguridad y eficiencia de la LDL-aféresis y permitan la realización de conclusiones firmes.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med. 1971 Jan;74(1):1-12.

2. Atienza G. Hipercolesterolemia familiar: evaluación del diagnóstico genético mediante micromatrices de ADN. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; CT2006/02; 2006.

3. University College of London. The low density lipoprotein receptor (LDLR) gene in familial hypercholesterolemia [citado 24 mar 2011]. Disponible en: http://www.ucl.ac.uk/fh/

4. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest. 1973 Jul;52(7):1544-68.

5. Mabuchi H, Haba T, Ueda K, Ueda R, Tatami R, Ito S, et al. Serum lipids and coronary heart disease in heterozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku District of Japan. Atherosclerosis. 1977 Dec;28(4):417-23.

6. Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinaemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds. Clin Genet. 1976 Feb;9(2):203-33.

7. Andersen GE, Lous P, Friis-Hansen B. Screening for hyperlipoproteinemia in 10,000 Danish newborns. Follow-up studies in 522 children with elevated cord serum VLDL-LDL-cholesterol. Acta Paediatr Scand. 1979 Jul;68(4):541-5.

8. Kalina A, Csaszar A, Czeizel AE, Romics L, Szaboki F, Szalai C, et al. Frequency of the R3500Q mutation of the apolipoprotein B-100 gene in a sample screened clinically for familial hypercholesterolemia in Hungary. Atherosclerosis. 2001 Jan;154(1):247-51.

9. Mata P, Alonso R, Castillo S, Pocovi M. MEDPED and the Spanish Familial Hypercholesterolemia Foundation. Atheroscler Suppl. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Mar;2(3):9-11.

10. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol. 1993 Jul 15;72(2):171-6.

11. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Bmj. 1991 Oct 12;303(6807):893-6.

12. Defesche J. Familial Hypercholesterolemia. En: Betteridge J, ed. Lipids and vascular disease. London: Martin Dunitz; 2000. p. 65-76

13. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.

14. Brett AS. Treating hypercholesterolemia. How should practicing physicians interpret the published data for patients? N Engl J Med. 1989 Sep 7;321(10):676-80.

15. Kroon AA, Aengevaeren WR, van der Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Bruschke AV, et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. Circulation. 1996 May 15;93(10):1826-35.

16. Gotto AM, Jr. Management of dyslipidemia. Am J Med. 2002 Jun 3;112 Suppl 8A:10S-8S.

17. Gordon BR, Saal SD. Current status of low density lipoprotein-apheresis for the therapy of severe hyperlipidemia. Curr Opin Lipidol. 1996 Dec;7(6):381-4.

18. Anaya F. Aféresis terapéutica y su aplicación en la clínica. JANO. 2004;66(1509):52-8.

19. Bosch T, Gahr S, Belschner U, Schaefer C, Lennertz A, Rammo J. Direct adsorption of low-density lipoprotein by DALI-LDL-apheresis: results of a prospective long-term multicenter follow-up covering 12,291 sessions. Ther Apher Dial. 2006 Jun;10(3):210-8.

20. Koziolek MJ, Hennig U, Zapf A, Bramlage C, Grupp C, Armstrong VW, et al. Retrospective analysis of long-term lipid apheresis at a single center. Ther Apher Dial. 2010 Apr;14(2):143-52.

21. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. Lancet. 1981 Nov 7;2(8254):1005-7.

22. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Suhler K, Vierneisel K, Schwandt P. Three-year treatment of familial heterozygous hypercholesterolemia by extracorporeal low-density lipoprotein immunoadsorption with polyclonal apolipoprotein B antibodies. Metabolism. 1993 Jul;42(7):888-94.

23. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. [Evaluation of scientific evidence]. Med Clin (Barc). 1995 Dec 2;105(19):740-3.

24. Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig Th M, Heinz G, Jansen M, Horl WH, et al. Prospective randomised cross-over comparison of three LDL-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis. 2000 Aug;151(2):493-9.

25. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. Ther Apher Dial. 2003 Aug;7(4):382-90.

26. Blaha M, Zadak Z, Blaha V, Andrys C, Havel E, Vyroubal P, et al. Extracorporeal LDL cholesterol elimination (25 years of experience in CZ). Atheroscler Suppl. 2009 29 Dec;10(5):17-20.

27. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Drager J. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. J Clin Apher. 2002;17(4):161-9.

28. Bosch T, Schmidt B, Kleophas W, Otto V, Samtleben W. LDL hemoperfusion--a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results

from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis patients. Artif Organs. 1997 Oct;21(10):1060-5.

29. Donner MG, Richter WO, Schwandt P. Long term effect of LDL apheresis on coronary heart disease. Eur J Med Res. 1997 16 Jun;2(6):270-4.

30. Dräger L, Julius U, Kraenzle K, Schaper J, Toepfer M, Zygan K, et al. DALI: the first human whole-blood low-density lipoprotein and lipoprotein (a) apheresis system in clinical use: procedure and clinical results. Commentary. Eur J Clin Invest. 1998;28(12):994-1005.

31. Durst R, Rund D, Schurr D, Eliav O, Ben-Yehuda D, Shpizen S, et al. One year experience with a low density lipoprotein apheresis system. Isr Med Assoc J. 2002 Sep;4(9):677-80.

32. Krebs A, Krebs K, Keller F. Retrospective comparison of 5 different methods for long-term LDL-apheresis in 20 patients between 1986 and 2001. Int J Artif Organs. 2004 Feb;27(2):137-48.

33. Otto C, Geiss HC, Empen K, Parhofer KG. Long-term reduction of C-reactive protein concentration by regular LDL apheresis. Atherosclerosis. 2004 May;174(1):151-6.

34. Richter WO, Donner MG, Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: A long-term evaluation. Ther Apher. 1999;3(3):203-8.

35. Schamberger BM, Geiss HC, Ritter MM, Schwandt P, Parhofer KG. Influence of LDL apheresis on LDL subtypes in patients with coronary heart disease and severe hyperlipoproteinemia. J Lipid Res. 2000 May;41(5):727-33.

36. Moga C, Harstall C. Low density lipoprotein apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. IP 18, 52. 2004. Edmonton, AB, Canada, Alberta Heritage Foundation for Medical Research

37. Medical Advisory Secretariat. Low density lipoprotein aphereis: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2007; 7(5).

38. BUB-Richtlinien. Deutsches Ärzteblatt 2003;100:2035–6.

39. Stefanutti C. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis: retrospective analysis (2007). Ther Apher Dial. 2010 Feb;14(1):79-86.

40. Julius U, Siegert G, Gromeier S. Intraindividual comparison of the impact of two selective apheresis methods (DALI and HELP) on the coagulation system. Int J Artif Organs. 2000 Mar;23(3):199-206.

41. Bosch T, Wendler T, Jaeger BR, Samtleben W. Improvement of hemorheology by DALI apheresis: acute effects on plasma viscosity and erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic patients. Ther Apher. 2001 Oct;5(5):372-6.

42. Otto C, Geiss HC, Laubach E, Schwandt P. Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density lipoprotein subtypes, and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. Ther Apher. 2002 Apr;6(2):130-5.

43. Empen K, Otto C, Brodl UC, Parhofer KG. The effects of three different LDL-apheresis methods on the plasma concentrations of E-selectin, VCAM-1, and ICAM-1. Journal of Clinical Apheresis. [Article]. 2002;17(1):38-43.

44. Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. Ther Apher Dial. 2003 Jun;7(3):341-4.

45. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Am J Cardiol. 1998 Dec 15;82(12):1489-95.

46. Thompson GR. LDL apheresis. Atherosclerosis. 2003 Mar;167(1):1-13.

47. Thompson GR, Grp H-ULAW. Recommendations for the use of LDL apheresis. Atherosclerosis. [Review]. 2008 Jun;198(2):247-55.

48. Gordon BR, Kelsey SF, Dau PC, Gotto AM, Jr., Graham K, Illingworth DR, et al. Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group. Am J Cardiol. 1998 Feb 15;81(4):407-11.

49. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinsenbacher A, et al. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. The HELP-Study Group. Heparin-induced extra-corporeal LDL-precipitation. Eur J Clin Invest. 1994 Nov;24(11):724-32.

50. Bosch T, Heinemann O, Duhr C, Wendler T, Keller C, Fink E, et al. Effect of low-dose citrate anticoagulation on the clinical safety and efficacy of direct adsorption of lipoproteins (DALI apheresis) in hypercholesterolemic patients: a prospective controlled clinical trial. Artif Organs. 2000 Oct;24(10):790-6.

51. Bosch T, Lennertz A, Kordes B, Samtleben W. Low density lipoprotein hemoperfusion by direct adsorption of lipoproteins from whole blood (DALI apheresis): clinical experience from a single center. Ther Apher. 1999 Aug;3(3):209-13.

52. Koga N, Nagano T, Sato T, Kagasawa K. Anaphylactoid reactions and bradykinin generation in patients treated with LDL-apheresis and an ACE inhibitor. Asaio J. 1993 Jul-Sep;39(3):M288-91.

53. Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. Ther Apher Dial. 2008 Jun;12(3):195-201.

54. Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Poberschin I, Siegert G. Comparison of different LDL apheresis methods. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008 Jun;6(5):629-39.

55. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. Atherosclerosis. 2010 Feb;208(2):317-21.

56. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher. 2010;25(3):83-177.

57. Szczepiorkowski ZM, Shaz BH, Bandarenko N, Winters JL. The new approach to assignment of ASFA categories--introduction to the fourth special issue: clinical applications of therapeutic apheresis. J Clin Apher. 2007 Jun;22(3):96-105.

58. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.

59. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011 Jun;5(3 Suppl):S38-45.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

1. Sistema DALI

Pubmed (04.04.2011) (68 ref.)

- 22 Search #20 AND #21 05:31:51 68
- 21 Search "apheresis" [TW] 05:29:41 4099
- 20 Search #18 or #19 05:27:33 335
- 19 Search "dali*" [TW] 05:27:00 233
- 18 Search #16 and #17 05:21:28 131
- 17 Search #14 OR #15 05:21:13 330083
- 16 Search #10 OR #13 05:20:56 2398
- 15 Search "lipid*" [TW] 05:20:22 274348
- 14 Search "lipoprotein*" [TW] 05:19:56 86028
- 13 Search #11 and #12 05:19:34 2398
- 12 Search "adsorption" [TIAB] 05:19:18 49487
- 11 Search "direct" [TIAB] 05:19:03 442648
- 10 Search "direct adsorption" [TW]

Embase (04.04.2011) (82 ref.)

- 1. "direct adsorption".tw. 190
- 2. "direct".ti,ab. 475467
- 3. "adsorption".ti,ab. 54899
- 4. 2 and 3 2534
- 5. "lipoprotein".tw. 87673
- 6. "lipid* ".tw. 312378
- 7. 1 or 4 2534
- 8. 5 or 6 363223
- 9. 7 and 8 147
- 10. "dali* ".tw. 873
- 11. 9 or 10 989
- 12. "apheresis".tw. 5813
- 13. 11 and 12 82

ISI Web of Science (04.04.2011) (90 ref.)

- **11** • 90 • #10 AND #9
- **10** • 5,524 • TS=apheresis
- **9** • 3,314 • #8 OR #7
- **8** • 3,270 • TS=DALI
- **7** • 88 • #6 AND #3
- **6** • >100,000 • #5 OR #4
- **5** • >100,000 • TS=lipid*
- **4** • >100,000 • TS=lipoprotein*
- **3** • 1,945 • #2 OR #1
- **2** • 1,945 • TS=(direct SAME Adsorption)
- **1** • 355 • TS="direct adsorption"

Base de datos Cochrane (04.04.2011) (3 ref.)

#1	"Direct Adsorption"	3
#2	Direct AND Adsorption	10
#3	#1 OR #2	208
#4	DALI*	215
#5	#3 OR #4	8831
#6	Lipoprotein*	15260
#9	Lipid*	18243
#10	#6 OR #9	26
#11	#5 AND #10	525
#12	Apheresis	5
#13	#11 AND #12	

IME (05.04.2011) (2 ref.)

- Campos básicos= "lipidos OR lipoproteinas", AND Campos básicos= "hipercolesterolemia familiar".

IBECS (05.04.2011) (23 ref.)

- Lipids or lipoproteins [Palabras] and hypercholesterolemia [Palabras] and direct and absortion [Palabras].
- Lipidos or lipoproteinas [Palabras] and hipercolesterolemia and familiar [Palabras] and DALI or direc [Palabras].
- Lipidos or lipoproteinas or Ldl [Palabras] and hipercolesterolemia and familiar [Palabras].

2. Sistema de Inmunoadsorción (IA)

HTA Database (17_05_2011) (2 ref.)

1	(lipids) OR (lipoprotein*) OR (LDL)	568
2	(Familial Hypercholesterolemia)	18
3	(Cholesterol*) OR (Hypercholesterol*)	797
4	(Family) OR (Familia*) OR (Familie*)	2245
5	#3 AND #4	111
6	#2 OR #5	111
7	#1 AND #6	58
8	(Immunoapheretic) OR (Immunoapheresis) OR (Immnunoadsorption) OR (IMA) OR (IMAL)	12
9	(IADS)	0
10	#8 OR #9	12
11	(Immune*) OR (Immuno*)	2987
12	(Apheresis) OR (Adsorption)	49
13	#11 AND #12	20
14	#10 OR #13	32
15	#7 AND #14	2

Pubmed (12. 05.2011) (64 ref.)

(("lipids"[TW]) OR lipoprotein* OR "LDL"[TW]) AND (("Familial Hypercholesterolemia" [TW] OR ((Cholesterol* OR Hypercholesterol*) AND ("Family" [TW] OR Familia* OR Familie*)))) AND (("Immunoadsorption"[TW] OR "IMA"[TW] OR "IADS"[TW] OR "IMA"[TW] OR "IMAL" [TW] OR "Immunoapheretic"[TW] OR "Immunoapheresis"[TW] OR ((immune* OR immuno*) AND ("Apheresis"[TW] OR "Adsorption" [TW]))).

Embase (Plataforma Ovid) (13.05.2011) (90 ref.)

1. lipids.ti,ab.
2. "lipoprotein*".ti,ab.
3. LDL.ti,ab.
4. familial hypercholesterolemia.ti,ab.
5. "cholesterol*".ti,ab.
6. "hypercholesterol*".ti,ab.
7. family.ti,ab.
8. "famili*".ti,ab.
9. 5 or 6
10. 7 or 8
11. 9 and 10
12. 4 or 11
13. 1 or 2 or 3

14. 12 and 13
15. immunoadsorption.ti,ab.
16. IMA.ti,ab.
17. IADS.ti,ab.
18. IMA.ti,ab.
19. IMAL.ti,ab.
20. Immunoapheretic.ti,ab.
21. Immunoapheresis.ti,ab.
22. "immun*".ti,ab.
23. apheresis.ti,ab.
24. adsorption.ti,ab.
25. 23 or 24
26. 22 and 25
27. 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 26
28. 14 and 27

ISI Web of Science (Web ok Knowledge) (13.05.2011) (83 ref.)

12	83	#11 AND #6
11	5,859	#10 OR #7
10	873	#9 AND #8
9	>100,000	TS=(Apheresis OR Adsorption)
8	>100,000	TS=(Immune* OR Immuo*)
7	5,048	TS=(Immunoadsorption OR IMA OR ILA OR IADS OR Immunoapheretic OR Immunoapheresis)
6	09,026	#5 AND #1
5	15,132	#4 OR #3 OR #2
4	6,473	TS=("Familial Hypercholesterolemia")
3	6,607	TS=(Familial SAME hypercholesterolemia)
2	15,132	TS=(Cholesterol* OR Hypercholesterol*) AND TS=(Family OR Familia* OR Familie*)
1	> 100,000	TS=(Lipids OR lipoprotein* OR LDL)

IME (23.05.2011) (9 ref.)

1	Campos básicos="hipercolesterolemia familiar"	123
2	Campos básicos="inmunoabsorcion" ,"inmunoaferesis" ,"IMA"	24
3	Campos básicos="Aferesis" , "Absorcion"	601
4	(1 AND 3)	9

Anexo 2. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Bambauer R. Low-density lipoprotein apheresis: clinical results with different methods. Artif Organs. 2002;26(2):133-9.	Se incluyó un artículo posterior de este mismo autor que incluye los pacientes de éste.
Blaha M, Cermanova M, Blaha V, Blazek M, Maly J, Siroky O, et al. Safety and tolerability of long lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinemia. Ther Apher Dial. 2007;11(1):9-15.	Sólo incluye 8 pacientes, siendo el punto de corte de 10. No aporta datos de eficacia de la técnica.
Bosch T, Keller C. Clinical effects of direct adsorption of lipoprotein apheresis: beyond cholesterol reduction. Ther Apher Dial. 2003;7(3):341-4.	Revisión que no aporta datos primarios.
Jovin IS, Taborski U, Muller-Berghaus G. Analysis of the long-term efficacy and selectivity of immunoadsorption columns for low density lipoprotein apheresis. ASAIO J. 2000;46(3):298-300.	Sólo incluye 6 pacientes, siendo el punto de corte de 10.
Jovin IS, Taborski U, Stehr A, Muller-Berghaus G. Lipid reductions by low-density lipoprotein apheresis: A comparison of three systems. Metabolism. 2000;49(11):1431-3.	Sólo incluye 1 paciente, siendo el punto de corte de 10.
Julius U, Frind A, Tselmin S, Kopprasch S, Poberschin I, Siegert G. Comparison of different LDL apheresis methods. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(5):629-39.	Revisión que no aporta datos primarios.
Otto C, Berster J, Otto B, Parhofer KG. Effects of two whole blood systems (DALI and Liposorber D) for LDL apheresis on lipids and cardiovascular risk markers in severe hypercholesterolemia. J Clin Apher. 2007;22(6):301-5.	Sólo incluye 6 pacientes, siendo el punto de corte de 10.
Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P, Hequet O, Schlienger JL, Brignon P, et al. Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. Ther Apher Dial. 2008;12(3):195-201.	Estudio cualitativo realizado en niños que aporta datos de eficacia y de seguridad de forma agregada.
Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. Ther Apher. 2000;4(5):382-5.	No incluye pacientes con hipercolesterolemia familiar.
Poli L, Busnach G. Whole blood selective LDL-apheresis: a comparison of two different adsorbers. Int J Artif Organs. 2006;29(7):726-32.	Sólo incluye 5 pacientes, siendo el punto de corte de 10.
Schechner V, Berliner S, Shapira I, Justo D, Hershcovici T, Zeltser D, et al. Comparative analysis between dextran sulfate adsorption and direct adsorption of lipoproteins in their capability to reduce erythrocyte adhesiveness/aggregation in the peripheral blood. Ther Apher Dial. 2004;8(1):39-44.	Sólo incluye 6 pacientes, siendo el punto de corte de 10.
Stefanutti C, Italian Multictr Study L-D. Italian Multicenter Study on Low-Density Lipoprotein Apheresis: Retrospective Analysis (2007). Ther Apher Dial. 2010;14(1):79-86.	Revisión que no aporta datos primarios.
Tasaki H, Yamashita K, Saito Y, Bujo H, Daida H, Mabuchi H, et al. Low-density lipoprotein apheresis therapy with a direct hemoperfusion column: a Japanese multicenter clinical trial. Ther Apher Dial. 2006;10(1):32-41.	No utiliza la técnica incluida en esta revisión.
Thompson GR. LDL apheresis. Atherosclerosis. 2003;167(1):1-13.	Revisión que no aporta datos primarios.
Thompson GR, Grp H-ULAW. Recommendations for the use of LDL apheresis. Atherosclerosis. 2008;198(2):247-55.	Revisión que no aporta datos primarios.
Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. Atherosclerosis. 2010;208(2):317-21.	Revisión que no aporta datos primarios.

Anexo 3. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

Calidad	Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad	Magnitud de la recomendación
Buena	**I**	Metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios	Existe **adecuada** evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio	
Buena-Regular	**III**	Ensayo controlado, aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio	Existe **cierta** evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio	
Regular	**V**	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio	
	VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio	
	VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio	
Mala	**VIII**	Series clínicas no controladas Estudios descriptivos Comités de expertos	Multicéntrico	Existe **insuficiente** evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IX	Anécdotas o casos únicos		

Fuente: Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc). 1995;105:740-3.

Anexo 4. Resumen descriptivo de los estudios incluidos

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Bosch et al (1997)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Estudio abierto de fase II.

Objetivo: demostrar la eficacia a corto plazo y la seguridad de un nuevo sistema de LDL aféresis.

Características de los pacientes:
12 adultos (9 hombres y 3 mujeres)
Edad: 56±7 años (42-66)
Peso: 79±17 Kg.
Pacientes con hipercolesterolemia y aterosclerosis comprobada (10 coronaria y 2 periférica).

Técnica utilizada:
LDL aféresis mediante DALI en una única sesión.

Criterios de inclusión:
Pacientes entre 18 y 66 años, con aterosclerosis manifiesta y niveles de LDL persistentemente elevados >30% de la normalidad, a pesar de tratamiento farmacológico.

Criterios de exclusión:
Presencia de enfermedades agudas, como IAM, infecciones o eventos tromboembólicos, cáncer, embarazo, y administración de IECAS.</td>
<td>Controles:
Previo al estudio: 4 semanas antes de comenzar el estudio, examen físico, ECG, tests de laboratorio.
Durante el estudio: antes, a las 3 y a las 24 horas, signos vitales, efectos adversos, recuento hematológico, estudio de coagulación y lípidos.

Resultados de la técnica
Una única sesión.
Volumen de sangre tratado: 4943±1036 ml, correspondiente a 66±4 ml/kg peso
Tasa de flujo: 50 ml/min.
Columnas utilizadas: DALI 480 ml.

Resultados analíticos:

<table>
<tr><th></th><th>Pre mg/dl</th><th>Post mg/dl</th><th>Reduc %</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>251 ± 55</td><td>164 ± 33</td><td>-34 ± 6</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>174 ± 52</td><td>95 ± 30</td><td>-45 ± 8</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>47 ± 15</td><td>47 ± 15</td><td>0 ± 6</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>138 ± 128</td><td>88 ± 89</td><td>-43 ± 15</td></tr>
<tr><td>TG</td><td>158 ± 84</td><td>120 ± 69</td><td>-23 ± 20</td></tr>
</table>

<u>Efectos adversos</u>:

Todas las sesiones sin eventos.
Sin cambios en: presión arterial, frecuencia respiratoria y cardiaca, temperatura, ECG y parámetros de rutina de laboratorio, excepto cambios en TP y TPTA.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Donner et al. (1997)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Estudio comparativo.

Características de los pacientes:
34 adultos con HF heterocigota (21 hombres y 13 mujeres)
Edad: 47±9 años

Técnica utilizada:
Inmunoadsorción (IA): n=18
DSA: n=8
HELP: n=8

Periodo de tratamiento: 3,5± 2,5 años (rango 0,5-7,9 años).
23 pacientes fueron tratados >2 años
12 pacientes fueron tratados >5 años
Se realizaron coronariografías a intervalos de 2 años.

Intervalo de tratamiento:
Semanal: 30 pacientes
Bisemanal: 4 pacientes</td>
<td>Resultados analíticos:
Inmunoadsorción:
<table>
<tr><th></th><th>Antes primera aféresis</th><th>Media de las últimas 5 aféresis</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>300 ± 120</td><td>196 ± 34</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>41 ± 12</td><td>50 ± 10</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>259 ± 55</td><td>124 ± 23</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>0,54 ± 0,42</td><td>0,26 ± 0,13</td></tr>
</table>
DSA:
<table>
<tr><th></th><th>Antes primera aféresis</th><th>Media de las últimas 5 aféresis</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>304 ± 71</td><td>193 ± 44</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>41 ± 5</td><td>46 ± 7</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>231 ± 79</td><td>127 ± 27</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>0,48 ± 0,34</td><td>0,27 ± 0,15</td></tr>
</table>
HELP:
<table>
<tr><th></th><th>Antes primera aféresis</th><th>Media de las últimas 5 aféresis</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>368 ± 72</td><td>208 ± 21</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>39 ± 6</td><td>48 ± 8</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>254 ± 56</td><td>139 ± 20</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>1,32 ± 0,43</td><td>0,63 ± 0,16</td></tr>
</table>
No se observaron cambios entre las tres técnicas.

Resultados clínicos:
En los 23 pacientes seguidos durante más de dos años se observaron 3 casos de regresión de la enfermedad coronaria (1 con IA y dos con HELP). En el resto de los casos no se mostraron cambios (stop en la progresión).</td>
</tr>
</table>

Referencia:

Drager et al (1998)

Nivel de evidencia: serie de casos 3

Estudio y participantes

Conflicto de intereses:
No declarados. Un autor es de la empresa fabricante.
Diseño del estudio: Serie de casos.
Objetivo: demostrar la eficacia y la seguridad de un nuevo sistema de LDL aféresis. Conseguir reducciones de LDL por sesión del 60-70%.
Características de los pacientes:
14 adultos (10 hombres y 4 mujeres)
Edad: 46±14 años (22-61)
IMC: 27±5 kg/m^2
Parámetros pre-estudio:
CT: 291±74 mg/dl;
LDL: 215±85 mg/dl;
HDL: 39,4±14,8 mg/dl;
TG: 209±134 mg/dl;
Lp(a): 72,4±55,3 mg/dl

HF: 13 pac., homo, 1 pac., hetero, 12 pac.
En todos los casos, la hipercoles-terolemia era refractaria al tratamiento farmacológico y a dieta.
Tratamientos previos en todos los casos: DSA, HELP o IMA.

Técnica utilizada:
LDL aféresis mediante DALI (238 sesiones)
Columnas utilizadas:
DALI 500: 67 sesiones
DALI 750: 126 sesiones
DALI 1000: 45 sesiones

Criterios de inclusión:
Hipercolesterolemia familiar o refractaria a dieta y tratamiento farmacológico.

Resultados

Controles:
Antes y después de cada sesión, efectos adversos, recuento hematológico, estudio de coagulación y lípidos.

Resultados de la técnica
Nº sesiones: 238. Media de 1 sesión semanal, y de 17 sesiones por paciente.
Volumen de sangre tratado: 7675±1143 ml Tasa de flujo: 60 ml/min
Tiempo: 128±18 min.

Resultados clínicos:

DALI 500

	Antes	Después	% reducción
CT	277 ± 69	138± 31	49 ± 10
LDL	200 ± 79	73 ± 37	64 ± 8,6
HDL	41 ± 15	37 ± 12	7,7 ± 17
TG	264 ±199	217 ± 178	21 ± 23
Lp(a)	95 ± 33	39± 16	59 ± 12

DALI 750

	Antes	Después	% reducción
CT	258 ± 40	123± 24	51 ± 8
LDL	179 ± 47	58 ± 21	67 ± 10
HDL	47 ± 15	43 ± 13	6,6 ± 12
TG	180 ±149	148 ± 139	22 ± 23
Lp(a)	80 ± 37	30± 16	63 ± 8

DALI 100

	Antes	Después	% reducción
CT	265 ± 73	103± 31	59 ± 8,6
LDL	191 ± 80	46 ± 29	76 ± 7,9
HDL	40 ± 15	36 ± 15	11 ± 8,6
TG	216 ±178	164 ± 177	30 ± 30
Lp(a)	83 ± 39	25± 12	70 ± 13

Resultados

Reducción según columna (%):

	DALI 500	DALI 750	DALI 1000
CT	49 ± 10	51 ± 8	59 ± 8,6
LDL	64 ± 8,6	67 ± 10	76 ± 7,9
HDL	7,7 ± 17	6,6 ± 12	11 ± 8,6
TG	21 ± 23	22 ± 23	30 ± 30
Lp(a)	59 ± 12	63± 8	70 ± 13

Resultados bioquímica:
No cambios agudos en parámetros hepáticos, renales, hematológicos o de coagulación.
Incremento de TPTA y disminución de TP debido a bolo inicial de heparina.
Reducciones de IgG, IgA e IgM: debido a coadsorción inespecífica.

Efectos adversos:
En 238 sesiones, 15 efectos adversos (6,3%). Sólo 10 EA (4,2%) relacionados con la técnica: angor (1,26%), obstrucción de aguja (0,84%), coagulación en el circuito (0,4%), calor torácico (0,4%), hipotonía leve (0,4%), hipocalcemia (0,4%), dificultad para agitar el adsorbente (0,4%).

Referencia:

Richter et al. (1999)

Nivel de evidencia: serie de casos 3

Estudio y participantes

Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Estudio comparativo.

Características de los pacientes:
34 adultos con HF heterocigota (21 hombres y 13 mujeres)
Edad: 47±9 años
Nota: son los mismos pacientes que en el artículo de Donner et al. (1997).

Técnica utilizada:
Inmunoadsorción (IA): n=18 (8 pacientes comenzaron a recibir simvastatina después de 3 años)
DSA: n=8 (6 pacientes comenzaron a recibir simvastatina después de 6 meses)
HELP: n=8 (5 pacientes comenzaron a recibir simvastatina después de 2 años)

Nº aféresis/paciente:
Inmunoadsorción (IA): 3499/18=194.4
DSA: 579/8=72.4
HELP: 1497/8=187.1
Periodo de seguimiento: 4,6± 2,6 años (rango 0,9-8 años)
Intervalo de tratamiento:
Semanal: 30 pacientes
Bisemanal: 4 pacientes

Resultados

Resultados analíticos:
Reducción media tras una sesión (%):

Lípidos	IA (n=18)	DSA (n=8)	HELP (n=8)
CT	52,2	54,3	49,3
TG	44,4	42,8	44,4
LDL-C	61,7	65,3	58,7
HDL-C	15,4	16,6	16,6
Lp(a)	51,4	48,6	67,7

Reducción (%) a largo plazo (media de 5 últimas sesiones:

Lípidos	IA (n=18)	DSA (n=8)	HELP (n=8)
LDL-C	52,2	45,0	45,4
HDL-C	30,0	20,0	20,0
Lp(a)	51,9	43,8	52,2

Resultados clínicos:
Resultados a largo plazo en puntuación coronaria global (para 23 pacientes): 4 pacientes presentaron regresión de la aterosclerosis coronaria (2 HELP; 2 IA) y en el resto no hubo cambios en la progresión de las lesiones.

Efectos adversos (datos agregados): % / nº pacientes afectados
Problemas con acceso venoso: 2% / 28
Angor: 1,2% / 11
Náuseas: 0,7% / 13
Hipotensión: 0,6% / 20
Sensación de calor: 0,3% / 9
Vértigo: 0,22% / 7
Dolor (brazos, manos): 0,20% / 7
Disnea: 0,18% / 5
Parestesias (brazos): 0,16% / 8
Presión craneal: 0,13% / 3
Rubor: 0,09% / 3
Cefalea: 0,05% / 3

Se produjeron 3 muertes en pacientes con lesiones coronarias muy graves y 1 IAM no fatal.

Conclusiones:
Los tres sistemas de LDL-aféresis son comparables en disminuir las lipoproteínas aterogénicas.

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Schamberger et al. (2000)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>Conflicto de intereses:
Financiación de las empresas fabricantes de los sistemas de LDL-aféresis.

Diseño del estudio: Serie de casos.

Características de los pacientes:
32 adultos (19 hombres y 13 mujeres). Edad: 52 años (rango: 34-75 años). HF heterocigota (22), hiperlipemia combinada (6) o hiperlipemia Lp(a) (4).
Todos los pacientes recibían aféresis previa. 28 pacientes fueron tratados con altas dosis de estatinas (4 no las tomaron por efectos adversos).

Técnicas utilizadas:
Inmunoadsorción (IA): n=14
HELP: n=8.
Dextrano sulfato: n=7
Filtración en cascada: n=3

Intervalo de tratamiento:
Semanal: 24 pacientes
Bisemanal: 8 pacientes

Tiempo de la técnica:
2,15-4,15 horas</td>
<td>Resultados analíticos:
Todos los resultados son agregados.
Efecto de una única sesión:
<table>
<tr><th></th><th>Antes del tratamiento</th><th>Después del tratamiento</th></tr>
<tr><td>LDL</td><td>158 ± 40</td><td>61 ± 16</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>46± 9</td><td>38 ± 7</td></tr>
<tr><td>TG</td><td>166 ± 135</td><td>89 ± 88</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>47 (4-121)</td><td>15 (3-47)</td></tr>
</table>
Nota:
Los resultados de fracciones de LDL no tienen interés para esta revisión.</td>
</tr>
</table>

Referencia:

Schmaldienst et al (2000)

Nivel de evidencia: análisis estudio cuasi-experimental 2

Estudio y participantes

Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Ensayo aleatorizado cruzado sin grupo control.

Características de los pacientes:
8 pacientes: hipercolesterolemia familiar (homocigota: 3, heterocigota: 5) refractaria a dieta y tratamiento farmacológico. 7 pacientes tenían enfermedad cardiovascular, 6 estenosis arterial periférica y todos, estenosis carotídea.
Todos recibían previamente LDL aféresis (media de 209 proc. antes de entrar en el estudio).
LDL: 157± 49; HDL: 43± 9
Edad: 51 ± 9 años
Género (hombre:mujer): 5:3

Periodo de estudio:
12 semanas.

Técnicas utilizadas:
Cada paciente recibió cuatro tratamientos consecutivos a intervalos semanales de cada una de las tres técnicas siguiente:
- IA (inmunoadsorción, Therasorb)
- DSA (adsorción con dextrano sulfato)
- DALI (columna de 750 ml)

Cada paciente recibió 96 sesiones de tratamiento, 32 con cada una de ellas.

La secuencia temporal de los tres métodos fue aleatorizada.

Resultados

Resultados:
Duración del tratamiento

	IA	DSA	DALI
	195 ± 20	187 ± 29	135 ± 20

P<0,05 DALI frente a IA y DSA

Inmunoadsorción (IA)

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
CT	225 ± 55	73 ± 19*
LDL	161 ± 44	55 ± 19*
HDL	44± 9	35 ± 7*
TG	122 ± 66	63 ± 36*
Lp(a)	17 ± 10	5 ± 5*
FB	253 ± 43	198± 41*

*P<0,001

Dextrano sulfato (DSA)

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
CT	234 ± 55	75 ± 15*
LDL	162 ± 46	25 ± 11*
HDL	48± 10	42 ± 8*
TG	122 ± 61	49 ± 21*
Lp(a)	17 ± 10	5 ± 5*
FB	261 ± 61	174± 51*

*P<0,001

Resultados

DALI

	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
CT	241 ± 61	95 ± 29*
LDL	173 ± 54	44 ± 24*
HDL	46± 6	40 ± 5*
TG	119 ± 57	73 ± 45*
Lp(a)	17 ± 10	6 ± 5*
FB	269 ± 51	225± 43*

*P<0,001

Cambios en parámetros bioquímicos:
- Sin cambios en hemoglobina ni en recuento de leucocitos o plaquetas.

Efectos adversos:
- Sin efectos adversos

Pérdidas de pacientes:
No descritas.

Conclusiones:
Cualquiera de los tres sistemas evaluados son seguros y efectivos para el tratamiento de pacientes con HF.

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Bosch et al (2002)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>
Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Estudio abierto, prospectivo y multicéntrico (30 centros) de serie de casos.

Objetivo: reducción ≥60% del LDL por sesión.

Características de los pacientes:
63 adultos (43 hombres y 20 mujeres)
Edad: 49 años (26-74)
Peso: 80 kg (54-102)
IMC: 27±4 kg/m^2
LDL basal: 238±87 mg/dl (130-681)
Tratamientos previos:
- dosis máximas de estatinas (23 habían recibido también colestiramina)
- LDL Aféresis previa: 40 pacientes (DSA: 18; HELP:14; inmunoadsorción: 6; filtración en cascada: 2).
Fecha de reclutamiento:
No especificada.

Técnica utilizada:
LDL aféresis mediante DALI (2156 sesiones)

Criterios de inclusión:
Pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria sintomática.
Niveles de LDL persistentemente elevados >30% del objetivo a pesar de tratamiento farmacológico con o sin LDL aféresis.

Criterios de exclusión:
Presencia de enfermedades agudas, diátesis hemorrágica o alérgica, eventos coronarios, incluyendo intervenciones < 3 meses, cáncer, embarazo, enfermedad psiquiátrica, enfermedad cerebrovascular y administración de IECAS.
</td>
<td>
Controles:
Previo: 2 semanas antes de comenzar el estudio, examen físico, ECG, tests de laboratorio.
Durante el estudio: antes y después de cada sesión, signos vitales, efectos adversos, recuento hematológico, estudio de coagulación y lípidos.
Una vez al mes, estudio amplio de laboratorio.

Seguimiento
12 meses.

Resultados de la técnica
Realizada una vez por semana durante un año.

Nº sesiones: 2156 (media de 37/paciente)
Intervalo entre sesiones: 8,6 ±5 días
Volumen de sangre tratado: 7387±1402 ml (correspondiente a 1,5± 0,21 veces el volumen sanguíneo del paciente)
Tasa de flujo: 63±10 ml/min
Tiempo: 116 min.
<u>Columnas utilizadas</u>:
DALI 500: 95 (4%) sesiones
DALI 750: 1563 (73%) sesiones
DALI 1000: 498 (23%) sesiones

Resultados clínicos:

<u>Efectos agudos (pre-post sesión):</u>
<u>Reducción global (todas las sesiones)</u>:
CT: 53± 8; LDL: 69± 12; HDL: 11± 11; Lp(a): 64± 12.

Reducción según columna (%):
<table>
<tr><th></th><th>DALI 500</th><th>DALI 750</th><th>DALI 1000</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>45 ± 7</td><td>52 ± 8</td><td>57 ± 8</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>52 ± 16</td><td>69 ± 12</td><td>71 ± 10</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>1 ± 10</td><td>11 ± 10</td><td>10 ± 11</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>55 ± 12</td><td>65 ± 12</td><td>68 ± 12</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<u>Efectos a largo plazo:</u>

<u>Todos los pacientes</u>:
LDL: -42% ± 18; HDL: +4 ± 17.
<u>Pacientes pretratados (n=40)</u>:
LDL: -40% ± 17; HDL: 0 ± 16 (P=0,02).
<u>Pacientes no pretratados (n=20)</u>:
LDL: -46% ± 18; HDL: +11 ± 16 (P=0,02).

<u>Resultados bioquímica</u>:
No cambios agudos en parámetros hepáticos, renales, hematológicos o de coagulación.
Justificaciones:
Reducción del calcio ionizado: debido a la utilización de citrato en anticoagulación.
Incremento de TPTA y disminución de TP debido a bolo inicial de heparina.
Ligero incremento de glucemia: debido a la administración de ACD-A que contiene glucosa.
Reducciones de IgG, IgA e IgM: debido a coadsorción inespecífica.

<u>Efectos adversos</u>:

95% de sesiones sin eventos.
Incidencia de sesiones con efectos adversos: 5,1% (110 de 2156)
Sesiones con problemas clínicos: 3,1% (66 de 2156)

Problemas clínicos: 98 (4,5%), en 33 pacientes (52%): hipotensión: 1,2%; parestesias: 1,1%; vértigo: 0,6%.

Problemas técnicos: 56 (2,6%): en 37 pacientes: dificultad de acceso venoso o hematoma: 1,5%; flujo sanguíneo insuficiente: 0,7%; problemas con las columnas: 0,4%.

Problemas clínicos y técnicos: 153 (7,1%), en 41 pacientes (65%).
Nota: algunos pacientes tuvieron más de un problema y en algunas sesiones hubo más de un problema.

La distribución de los afectos adversos a lo largo del tiempo siguió una curva exponencial descendente, observándose la mayor incidencia en la primera sesión.

Pérdidas de pacientes:
7 pacientes: disminución muy importante de LDL después de 2 sesiones de aféresis (1), necesidad de by-pass (1), parestesias hipocalcémicas (1), colapso circulatorio en su primera sesión (4) (aunque se recuperaron inmediatamente).
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Durst et al (2002)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo de de serie de casos. Un solo centro.

Características de los pacientes:
13 adultos (4 hombres y 9 mujeres)
Edad: rango entre 13-70 años
LDL Aféresis previa: 7 pacientes.
HF: 7 pac., homo, 3 pac., hetero, 4 pac.
Hipercolesterolemia refractaria al tratamiento farmacológico: 3 pac.
Hipercolesterolemia y enf. coronaria sintomática con efectos adversos a tto farmacológico: 3 pac.

Fecha de reclutamiento:
No especificada.

Técnica utilizada:
LDL aféresis mediante DALI (124 sesiones)

Criterios de inclusión:
Hipercolesterolemia familiar, hipercolesterolemia refractaria al tratamiento farmacológico o por efectos adversos al mismo.</td>
<td>Controles:
Durante el estudio: antes y después de cada sesión, estudio de lípidos.

Seguimiento
12 meses.

Resultados de la técnica
Realizada cada una o dos semanas, durante un año.
Nº sesiones: 124
Tasa de flujo: 60 ml/min
Columnas utilizadas: DALI 750

Resultados clínicos:

<table>
<tr><th></th><th>Antes</th><th>Después</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>269 ± 74</td><td>132 ± 48</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>196 ± 77</td><td>80 ± 52</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>42 ± 8</td><td>37 ± 8</td></tr>
<tr><td>TG</td><td>170 ± 113</td><td>124 ± 91</td></tr>
</table>

<u>Efectos adversos</u>:

5 pac. (38%):
- 3 pac., reacciones alérgicas
- 1 pac. Rabdomiolisis.
- 1 pac. Dolor lumbar.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Bambauer et al (2003)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>
Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Serie de casos.
Características de los pacientes:
45 pacientes con hipercolesterolemia familiar: 4 homocigotos y 41 heterocigotos.
Hipercolesterolemia refractaria al tratamiento farmacológico: 42 pac.
Enf. coronaria sintomática: 43 pac.
IAM previo: 42 pac.
ACTP previa: 42 pac.
Claudicación: 43 pac.
HTA: 43 pac.

Fecha de reclutamiento:
Comienzo en 1990.
Tratamiento recibido:
Dieta: 45/45 pac.
Fármacos hipolipemiantes (fibratos o estatinas): 40/45 pac.

Técnica utilizada:
LDL aféresis (4330 sesiones):
- DSA (adsorción con dextra sulfato): 30/45 (Liposorber) y 2/45 (Liposorber D)
- Inmunoadsorción: 6/45 (Therasorb)
- Inmunoadsorción con columnas anti Lp(a): 2/45 (Lipopack).
- DALI: 5/45

Características de las técnicas
Nº sesiones: 32,8 ± 12,5 sesiones por paciente/año (13-61).
Intervalo entre sesiones: entre 1 y 3-4 semanas.

Volumen de sangre tratado: 4800 ml por sesión.

Flujo de sangre: 30-120 ml/min
Flujo de perfusión: 10-40 ml/min
Tiempo: 2,9±1,1 h (0,5-6,5 horas).
</td>
<td>
Controles:
Durante el estudio: se tomaron muestras de sangre antes y después de cada sesión.

Seguimiento
95,6 ± 44,2 meses (media, 125 meses).

Resultados analíticos:
<table>
<tr><th></th><th>Antes</th><th>Después</th><th>% cambio</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>476 ± 76</td><td>205 ± 55</td><td>- 57</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>298 ± 73</td><td>131 ± 65</td><td>- 56</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>38 ± 8</td><td>43 ± 12</td><td>+ 14</td></tr>
<tr><td>TG</td><td>517 ± 215</td><td>280 ± 154</td><td>- 46</td></tr>
<tr><td>Lp(a)</td><td>74 ± 14</td><td>18 ± 10</td><td>- 76</td></tr>
<tr><td>ApoB</td><td>274 ± 47</td><td>160 ± 59</td><td>- 42</td></tr>
<tr><td>Fib</td><td>50 ± 127</td><td>325 ± 101</td><td>- 34</td></tr>
</table>
Resultados clínicos:

- Al comienzo del tto: 43/45 pac. con enf. coronaria con síntomas de angina.
- Tras tto: 41/45 libres de síntomas.
- Reducción del 60% en la utilización de nitratos en 38/43 pac.
- 18/45 pac. Recibieron ACTP durante la LDL aféresis.

<u>Efectos adversos</u>:

Leves: 10,9% de las sesiones.
Graves: 0,3% de las sesiones.

Efectos adversos en 4330 sesiones
<table>
<tr><th></th><th>Pacientes</th><th>N (%)</th></tr>
<tr><td>Sangrado</td><td>20</td><td>150 (3,5%)</td></tr>
<tr><td>Vómitos</td><td>10</td><td>110 (2,5%)</td></tr>
<tr><td>Hipoglucemia</td><td>6</td><td>105 (2,4%)</td></tr>
<tr><td>Hipotensión</td><td>15</td><td>96 (2,2%)</td></tr>
</table>
Pérdidas de pacientes:
1 paciente falleció por IAM.
</td>
</tr>
</table>

Referencia:

Krebs et al (2004)

Nivel de evidencia: análisis retrospectivo de serie de casos 3

Estudio y participantes

Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio:
Análisis retrospectivo de serie de casos. Multicéntrico (5 centros).

Características de los pacientes:
20 pacientes: HF heterocigótica (17) y HF homocigótica (3).
Edad: 39 ± 13 años
Género (hombre:mujer): 14:6

Fecha de reclutamiento:
Desde enero de 1986 a 31 de marzo de 2001 (15 años).

Tratamiento recibido:
Dieta y fármacos hipolipemiantes.

Técnica utilizada:
LDL aféresis (4975 sesiones):
- HELP (aféresis extracorpórea inducida con heparina)
- DSA (adsorción con dextra sulfato)
- DALI
- IMAL (inmunoadsorción)
- MDF: filtrado en cascada

Media de tto: 9 ± 4 años
Los 20 pacientes utilizaron diferentes métodos a lo largo del tiempo.

	Pac.	Sesiones
HELP.	10	2750
DSA	8	1073
DALI	9	477
IMAL	8	663
MDF	2	12

Resultados

Controles:
Durante el estudio: se tomaron muestras de sangre antes y después de cada sesión, para determinar LDL, HDL, Lp(a), triglicéridos y otros.

Resultados de la técnica:
Volumen y duración

	Vol. ml.	Duración min.
HELP.	2832±95	96 ± 1
DSA	3959±23	178 ± 2
DALI	8020±1091	108 ± 12
IMAL	3334±65	176 ± 19
MDF	2993±7	144 ± 2

En el HELP no se tuvo en cuenta el tiempo de preparación (190 min)

Resultados analíticos:
Tasas de reducción

	HELP	DSA	DALI	IMAL	MDF
CT	-54%	-64%	-58%	-57%	-50%
LDL	-62%	-72%	-67%	-66%	-60%
HDL	-29%	-41%	-19%	-21%	-20%
TG	-46%	-57%	-36%	-52%	-37%
Lp(a)	-55%	-74%	-68%	-70%	-60%

Área bajo la curva:

	LDL	HDL
HELP.	4,06±2,04	1,84±0,85
DSA	3,03±0,70	1,50±0,23
DALI	3,83±0,54	1,16±0,34
IMAL	5,59±2,15	1,37±0,62
MDF	3,26±0,26	1,01±0,16

Resultados

Resultados clínicos:
Resultados al comienzo y final del tto

	Comienzo (n 20)	Final (n 19)
EC.	17	18
IAM	14	16
ACTP	3	5
Bypass	7	9
ATE	19	32
Angor	18	16

EC: enf. coronaria; ATE: ateroesclerosis.

Pérdidas de pacientes:
1 paciente falleció por IAM 8 años después de comenzar la LDL aféresis.

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Otto et al (2004)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>
Conflicto de intereses:
No declarados.

Diseño del estudio: Estudio de serie de casos.

Características de los pacientes:
34 pacientes (20 hombres y 14 mujeres)
Edad: 52 ± 10 años

Técnicas utilizadas:
LDL aféresis mediante DALI (6), DSA (13), HELP (9) e inmunoadsorción (6).

Realizada cada una-dos semanas.

Los pacientes utilizaron diferentes métodos a lo largo del tiempo, por lo que los análisis se hacen de forma conjunta.

Criterios de inclusión:
Pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada angiográficamente e hipercolesterolemia refractaria a dieta y tratamiento farmacológico y tratados regularmente con LDL aféresis.

Tratamiento hipolipemiante:
Cambio en el tratamiento hipolipemiante entre antes de la aféresis inicial y la actual.
<table>
<tr><th>No cambio</th><th>Aumento</th><th>Disminución</th></tr>
<tr><td>12</td><td>9</td><td>13</td></tr>
</table>
</td>
<td>
Controles:
Antes de la primera aféresis (aféresis inicial) y antes y después de la aféresis actual.

Resultados de la técnica
Periodo de tratamiento desde la aféresis inicial a la actual: 5,3 ± 4,2 años (0,25-12,5 años).

<u>Efectos a corto plazo:</u>
<table>
<tr><th></th><th>Antes de aféresis actual</th><th>Después de aféresis actual</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>237 ± 48</td><td>110 ± 25*</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>158 ± 43</td><td>55 ± 19*</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>45± 11</td><td>38 ± 9*</td></tr>
<tr><td>TG</td><td>166 ± 91</td><td>90 ± 58*</td></tr>
<tr><td>PCR</td><td>0,75 (0,16-4,33)</td><td>0,36 (0,16-2,16)**</td></tr>
<tr><td>FIB</td><td>3,28 ± 0,71</td><td>2,13 ± 0,93***</td></tr>
</table>
*P<0,01; ** P<0,001; ***P<0,05

<u>Efectos a largo plazo:</u>
<table>
<tr><th></th><th>Antes de aféresis inicial</th><th>Antes de aféresis actual</th></tr>
<tr><td>CT</td><td>266 ± 72</td><td>237 ± 48*</td></tr>
<tr><td>LDL</td><td>195 ± 72</td><td>158 ± 43*</td></tr>
<tr><td>HDL</td><td>45± 13</td><td>45± 11*</td></tr>
<tr><td>TG</td><td>143 ± 92</td><td>166 ± 91*</td></tr>
<tr><td>FIB</td><td>3,23 ± 0,61</td><td>3,28 ± 0,71</td></tr>
<tr><td>PCR</td><td>0,85 (0,16-7,02)</td><td>0,75 (0,16-4,33)*</td></tr>
</table>
*P<0,05
</td>
<td>
El CT, LDL, HDL y TG fueron menores significativamente antes de la aféresis actual que antes de la aféresis inicial, mientras que las concentraciones del fibrinógeno no cambiaron.

Se observó una pequeña aunque significativa reducción de la proteína C reactiva después de una media de 5,3 años de aféresis regular.

Se observó una correlación entre la PRC y la reducción de LDL a largo plazo (r = 0.31; P = 0.07), pero no una asociación entre la reducción a largo plazo de la PRC y la duración de la aféresis de LDL (P > 0.2).

Efectos adversos:
No descritos.

Pérdidas de pacientes:
No descritas.
</td>
</tr>
</table>

	Estudio y participantes	Resultados	Resultados
Referencia: Bosch et al (2006) **Nivel de evidencia: serie de casos 3**	**Conflicto de intereses:** No declarados. Un autor es de la empresa fabricante. **Diseño del estudio**: Estudio abierto, prospectivo y multicéntrico (28 centros) de serie de casos. **Objetivo**: reducción ≥60% del LDL por sesión. **Características de los pacientes:** 158 pacientes con hipercolestero-lemia. Sólo datos demográficos de 93 pacientes (59%): 62 hombres y 31 mujeres) Edad: 47 ± 14 años (11-71) (7 pacientes menores de 20 años) HF heterocigótica: 71 (76,3%), homocigótica: 10 (10,8%), no familiar, 5 (5,4%), combinada, 5 (5,4%) y elevación aislada de Lp(a), 2 (2,2%). 83 pacientes (89,2%) presentaban enfermedad coronaria. **Fecha de reclutamiento:** Enero 1997-Marzo 2002. **Técnica utilizada:** LDL aféresis mediante DALI (12291 sesiones) **Criterios de inclusión:** Niveles de LDL persistentemente elevados >30% del objetivo a pesar de tratamiento farmacológico a dosis máximas. **Criterios de exclusión:** Presencia de enfermedades agudas, diátesis hemorrágica o alérgica, eventos coronarios, incluyendo intervenciones < 3 meses, cáncer, embarazo, enfermedad psiquiátrica, enfermedad cerebrovascular y administración de IECAS.	**Controles:** Durante el estudio: antes y después de cada sesión, signos vitales, efectos adversos, recuento hematológico, estudio de coagulación y lípidos. **Seguimiento** 25 ± 16 meses (1-56 meses) (n=158). **Resultados de la técnica** Nº sesiones: 12291 (78 ± 53/paciente) (rango, 1-287). Intervalo entre sesiones: 9,3 ±5,8 días (es decir, cada una o dos semanas). Volumen de sangre tratado: 7423±1495 ml Tasa de flujo: 84±16 ml/min Tiempo: 102 ± 25 min. <u>Columnas utilizadas en 11981 sesiones (92,5%)</u>: DALI 500: 471 (3,9%) sesiones DALI 750: 7577 (63,2%) sesiones DALI 1000: 3646 (30,4%) sesiones DALI 1250: 287 (2,4%) sesiones **Resultados clínicos:** <u>*Efectos agudos (pre-post sesión):*</u> <u>Reducción global (todas las sesiones)</u>: CT: 54,3± 8,8; LDL: 68,8± 12,1; HDL: 14,5± 9,5; Lp(a): 56,4± 23,4; Lp(a) elev.: 61,5± 23,8.. Reducción según columna: [table below]	En los pacientes homocigotos, las concentraciones pre sesión fueron siempre más elevadas (p<0,001) que en los heterocigotos, con excepción de la Lp(a). Las reducciones de colesterol total, LDL, TG y Lp(a) fueron siempre mayores para los pacientes heterocigotos (p<0,001), no así la de la HDL.. <u>*Efectos a largo plazo:*</u> LDL: -40 ± 59% (n=130) HDL: -16 ± 33% (n=129) TG: -11 ± 67% (n=136) Lp(a): -35 ± 60% (n=29 en pac. Con Lp(a) elevada) <u>Efectos adversos</u>: 96% de sesiones sin eventos. Incidencia de sesiones con efectos adversos: 3,9% (481 de 12291) *Información detallada de 10940 sesiones*: Sesiones con problemas clínicos: 3,9% (n=445): hipotensión: 0,97% de sesiones; parestesias: 0,46%; dolor: 0,36%. Problemas técnicos: 1,7% (n=190): flujo sanguíneo insuficiente: 0,36% de sesiones; dificultad de acceso venoso: 0,33; problemas con las columnas: 0,28% o con las bolsas: (0,20%). Nota: debido a que algunas sesiones tuvieron más de un efecto adverso, el nº total de EA (n=635) superó al de sesiones con complicaciones (n=481). La distribución de los afectos adversos a lo largo del tiempo siguió una curva exponencial descendente, observándose la mayor incidencia en la primera o dos primeras sesiones.

	Proporcional según tipo de columna (en general)
CT	47-63%
LDL	60-73%
HDL	14-15%
TG	36-45%
FIB	18-24%
Lp(a)	56-67%

<table>
<tr><th></th><th>Estudio y participantes</th><th>Resultados</th></tr>
<tr>
<td>Referencia:

Blaha et al. (2009)

Nivel de evidencia: serie de casos 3</td>
<td>Conflicto de intereses:
Sin conflictos de interés.

Diseño del estudio: Serie de casos.

Características de los pacientes:
12 adultos con HF (7 hombres y 5 mujeres)
Edad: 47±17 años (mediana, 52 años).
Todos los pacientes fueron tratados con altas dosis de estatinas.

Técnicas utilizadas:
Inmunoadsorción (IA): n=9
Hemorreoaféresis: n=3

Periodo de seguimiento: 7,2± 3 años (rango 3-12 años)

Intervalo de tratamiento:
18± 2 días</td>
<td>Resultados analíticos:
Todos los resultados son agregados.

Reducción (%) de lípidos:
<table><tr><td>LDL-C</td><td>82 ± 1</td></tr><tr><td>ApoB</td><td>73 ± 13</td></tr><tr><td>Lp(a)</td><td>82 ± 19</td></tr></table>
Valores medios después de las últimas sesiones
<table><tr><td>TC</td><td>7,49 ± 1,61</td></tr><tr><td>LDL-C</td><td>5,2 ± 1,39</td></tr><tr><td>HDL-C</td><td>1,56 ± 0,43</td></tr></table>Valores en mmol/L

Grosor de íntima-media carotídea tras 3 años:
- Reducción en 3 pacientes
- No cambios en 3 pacientes
- Engrosamiento en 6 pacientes

Efectos adversos:
5,6 %, de carácter irrelevante.</td>
</tr>
</table>

Referencia:

Koziolek et al (2010)

Nivel de evidencia: análisis retrospectivo de serie de casos 3

Estudio y participantes

Conflicto de intereses:
Los autores han recibido ayudas de investigación para LDL-aféresis de empresas tecnológicas. También dietas por conferencias y ayudas de viaje de diferentes empresas, entre ellas, Fresenius, fabricante de DALI.

Diseño del estudio: Análisis retrospectivo de serie de casos. Un solo centro.

Características de los pacientes:
38 pacientes:
3 con hipercolesterolemia familiar homocigota y 35 con hiperlipidemia refractaria a dieta y tratamiento farmacológico, niveles de LDL >130 mg/dl y/o Lp(a) > 0,6 g/l y afectación cardiaca.
Edad: 47 ± 17 años
Género (hombre:mujer): 20:18

Fecha de reclutamiento:
Desde enero de 1985 a diciembre de 2005 (20 años).

Tratamiento recibido:
Dieta y fármacos hipolipemiantes.

Técnica utilizada:
LDL aféresis (10906 sesiones):
- DFPP (termofiltración)
- IA (inmunoadsorción)
- HELP (aféresis extracorpórea inducida con heparina)
- DSA (adsorción con dextra sulfato)
- DALI

Los pacientes recibieron diferentes métodos a lo largo del tiempo.

Resultados

Controles:
Durante el estudio: se tomaron muestras de sangre antes y después de cada sesión, para determinar LDL, HDL y triglicéridos.

Variables de resultado
Primarias: mortalidad y eventos cardiovasculares graves (ACV, TIA, déficit neurológico isquémico. IAM, amputación por arteriopatía oclusiva y necesidad de diálisis por estenosis de arteria renal o nefroesclerosis.
Secundarias: necesidad de coronariografía, y/o ACTP o bypass. Como variable subrogada o intermedia, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la formación de placas o estenosis carotídeas, la perfusión de arterias distales y la función renal.

Seguimiento
20 años.

Resultados analíticos:
Tasas de reducción

	HELP	DALI	DSA	IA
N	6703	1344	349	15
LDL	62±9	68±6	55±4	64±5
HDL	24±13	24±8	15±5	16±10
TG	63±11	63±14	62±11	35±14
Lp(a)	70±10	74±5	55±7	55±8
LDL media	116±40	104±30	96±11	169±40

Resultados clínicos:
Eventos primarios:
- Eventos primarios/persona/año en los 3 años previos al tratamiento: 7,02% (7 IAM y 1 amputación).
- Eventos primarios/persona/año tras LDL aféresis: 1,17% [3/38 IAM (0,87%), 1/38 TIA (0,29%) y 1/38 amputación (0,87%)].

Resultados

Resultados clínicos:
Eventos secundarios:
- Eventos secundarios/persona/año en los 3 años previos al tratamiento: 22,8% (25 ACTP y 1 bypass).
- Eventos secundarios/persona/año en los 3 años previos al tratamiento: 3,8% (20/38 pacientes recibieron coronariografía y 13/38 revascularización miocárdica).

Progresión a largo plazo:
- A 5 años: 11 progresión (31,4%), 8 regresión (22,9%), 1 sin cambios (2,9%) y 15 sin seguimiento (42,8%) (n=35)
- A 10 años: 2 progresión (10%), 2 regresión (10%), 1 sin cambios (5%) y 15 sin seguimiento (75%) (n=20)
- A 15 años: 2 progresión (18,3%), 0 regresión (0%), 2 sin cambios (18,3%) y 7 sin seguimiento (63,4%) (n=11).

Fracción de eyección (37/38 pac.):

Antes Tto	5 años	10 años	15 años
62 ± 8 %	64 ± 6 %	65 ± 3 %	58 ± 17 %

No cambios significativos.

Formación de placas de ateroma:
Formación de placas en al menos una arteria aferente al cerebro en aproximadamente cada paciente. Estenosis en 5 años en 1/35 pacientes (2,9%).

Arteriopatía periférica:
Empeoramiento en 4/31 pacientes (12,9%) a los 5 años, en 0/20 pacientes (0%) a los 10 años y en 1/11 pacientes (9,1%) a los 15 años.

Efectos adversos (10906 sesiones):
- Clínicos: 5,5%
- Técnicos: 6,2%

Sin diferencias significativas entre los diferentes métodos.

	HELP	DALI	DSA
Clínicos	5,8%	5,0%	4,6%
Técnicos	7,8%	2,9%	2,6%

Pérdidas de pacientes:
17 pacientes abandonaron el tto:
- 11 por cambio de centro
- 6 por mejoría de valores de LDL

galicia

Consellería
de Sanidade

Saúde Pública
e Planificación

Análise e Estudos

22

E

Evaluación económica de un programa de vacunación frente al neumococo en población pediátrica

XUNTA
DE GALICIA