



La LDL-Áferesis como innovación en el Tratamiento de las Hipercolesterolemias severas

La LDL-Aféresis es el tratamiento de elección en los pacientes con Hipercolesterolemia Familiar (HF) homocigota y en algunos pacientes con HF heterocigota severa y enfermedad cardiovascular que no consiguen los objetivos en c-LDL con el tratamiento farmacológico. Esta técnica ha demostrado su eficacia y seguridad en la regresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria y de la válvula aórtica.

El 9 de Abril de 2013 se celebró en Madrid una reunión organizada por la Fundación de Hipercolesterolemia Familiar con la colaboración de Fresenius Medical Care. Su objetivo fue revisar la eficacia del tratamiento, sus beneficios clínicos, el coste-eficacia y la situación actual de la tecnología de la LDL-Aféresis. Además, se analizaron la elección y financiación de nuevas estrategias terapéuticas y su impacto en el presupuesto sanitario.

En la presentación de la jornada **D. Agustín Rivero**, Director General de Cartera de Servicios y Farmacia del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad trasladó a la audiencia el interés de que esta técnica forme parte de la futura cartera de servicios que está elaborando el Ministerio de Sanidad.

Hipercolesterolemia Familiar (HF)

Es una enfermedad genética frecuente que se asocia con enfermedad coronaria prematura y afecta a unas 100.000 personas en España. El riesgo de presentar un infarto de miocardio antes de los 60 años es de aproximadamente 50% en los varones y del 30% en mujeres sin tratamiento. Estos pacientes presentan desde el nacimiento valores de c-LDL que duplican o triplican los de la población general y que en algunos casos no pueden ser controlados únicamente con fármacos y con hábitos de vida saludables. La HF representa un importante problema de salud pública ya que la esperanza de vida en los



pacientes con HF puede verse reducida de 20 a 30 años, lo que se traduciría en la pérdida potencial de dos millones de años de vida en España.

La HF homocigota es una forma rara de esta enfermedad genética que afecta a 1/800.000 personas y en la que los dos alelos del receptor genético de las LDL están alterados. Se expresa desde el nacimiento y los niños que presentan este trastorno tienen cifras de colesterol total entre 600-1.000 mg/dl y xantomas antes de los diez años. También pueden presentar eventos cardíacos coronarios y estenosis de la válvula aórtica antes de los diez años. Para minimizar el impacto de la HF homocigota, es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz.

Indicaciones de la LDL-Aféresis

- Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota a partir de los 6-7 años.
- Pacientes con HF Heterocigota grave con cardiopatía isquémica estable y c-LDL >200 mg/dl, a pesar de tratamiento farmacológico intenso.
- Pacientes con HF Heterocigota grave y progresión de la enfermedad coronaria sin posibilidades de revascularización y c-LDL >125 mg/dl a pesar de tratamiento farmacológico intenso.
- Pacientes con HF Heterocigota grave sin enfermedad cardiovascular y c-LDL >300 mg/dl y/o Lp(a) > 60 mg/dl a pesar del tratamiento farmacológico intenso.

A continuación se señalan las aportaciones más relevantes que en el transcurso de la sesión aportaron los distintos ponentes:

1. Beneficio clínico de la LDL-Aféresis en los pacientes con HF

Dr. Ovidio Muñiz. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.



La LDL aféresis permite la extracción selectiva de las lipoproteínas que contienen apo B-100 y apo (a) favoreciendo la eliminación específica de c-LDL y Lp (a), sin afectar a las HDL y sin precisar reposición con seroalbúmina. Es una estrategia terapéutica segura y eficaz, estando descrito casos de HF homocigota con tratamientos de más de 20 años de duración, habiéndose demostrado eliminación de xantomas y regresión angiográfica de la aterosclerosis coronaria. Se puede comenzar su uso desde los 6 años de edad sin afectar al crecimiento o desarrollo hormonal. También se ha comprobado su utilidad en embarazadas con HF grave en las que está contraindicado el uso de fármacos. Desde que se ha generalizado su aplicación prácticamente se han abandonado estrategias como el trasplante hepático en homocigotos, evitando el tratamiento inmunosupresor y sus efectos colaterales entre otras ventajas.

Las distintas técnicas reducen agudamente el nivel de lipoproteínas que contengan apo B100 y apo (a), siendo la adsorción directa de lipoproteínas una de las más utilizadas. El descenso del colesterol LDL se sitúa entre un 60 y un 80% y otras fracciones lipoproteicas aterogénicas como las VLDL y la Lp(a) entre un 60 y un 75%. En general, se realiza cada 2 semanas, la duración de las sesiones es de 1,5 a 4 horas aproximadamente y la tolerancia es buena.

Al margen del efecto sobre las lipoproteínas, las sesiones de LDL aféresis, producen cambios hemorreológicos inmediatos que conducen a menor viscosidad sanguínea, una disminución significativa de la concentración plasmática de moléculas de adhesión, así como descenso de moléculas de inflamación. Estos cambios, junto a los efectos pleiotrópicos propios del descenso brusco de las cifras de c-LDL, podrían explicar la mejoría clínica temprana de la clínica de isquemia coronaria que experimentan la mayoría de pacientes.

En cuanto a la evolución de la enfermedad aterosclerótica, diversos estudios con un seguimiento entre 6 y 15 años han mostrado que la LDL aféresis junto al tratamiento farmacológico intenso en comparación con el tratamiento médico



exclusivo, reduce de forma significativa los eventos coronarios mortales y no mortales, las necesidades de revascularización y la progresión de la enfermedad carotídea. Un metanálisis de 6 estudios angiográficos en pacientes con HF con un seguimiento mínimo de 2 años puso de manifiesto que la estrategia de combinación de tratamiento médico y LDL aféresis es la más eficaz en la regresión o no progresión de aterosclerosis coronaria.

Para el paciente con HF la aféresis supone no sólo una mejora en el pronóstico vital y en el desarrollo de su enfermedad, sino además, un notable progreso de la calidad de vida que permite controlar los parámetros de riesgo cardiovascular y llevar una vida personal y laboral totalmente normalizada, tal y como señaló **Concha Molina**, paciente con HF heterocigota severa en tratamiento desde hace 6 años con LDL-aféresis en el Hospital Virgen del Rocío. “Sufrió un infarto con 38 años, llevo varios stent, un bypass coronario, presenté una obstrucción de la subclavia a los 42 años y tenía niveles de c-LDL de más de 200 mg/dl y colesterol total de más de 300 mg/dl. La posibilidad de entrar en un programa de aféresis me ha permitido recuperar valores casi normales de colesterol y desarrollar mi vida con total normalidad “.

2. Valoración de la eficacia del sistema DALI

Dr. Fernando Anaya. Servicio de Nefrología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

La LDL-Aféresis se basa en pasar un determinado volumen de plasma del paciente a través de un dispositivo extracorpóreo, con el fin de filtrar y eliminar el colesterol y las lipoproteínas aterógenas del plasma, como LDL y Lp (a), conservando al mismo tiempo las HDL.

Todas las técnicas existentes requieren separación previa del plasma, mientras que el sistema DALI opera con sangre completa. La adsorción directa de lipoproteínas DALI utiliza unas esferas porosas de poliacrilamida que atrapan



selectivamente LDL desde sangre completa, lo que acorta la duración del procedimiento. La sangre lavada vuelve al paciente mediante una cánula en el antebrazo contralateral (o a través de fístula arteriovenosa).

En la última década son numerosos los estudios que muestran los resultados beneficiosos del tratamiento de las HF graves con el Sistema DALI. Es de destacar el trabajo de T. Bosch et al. *Adsorción Directa de LDL por DALI aféresis: Resultados de un seguimiento prospectivo a largo plazo de 158 pacientes con Hipercolesterolemia en 28 centros de Aféresis. Estos pacientes se sometieron a 12.291 sesiones de DALI. (Therapeutic Apheresis & Dialysis 2006;10:210–218)*. En 5 años de seguimiento, la terapia a largo plazo con el sistema DALI fue segura, eficaz y selectiva ya que el c-LDL y la Lp (a) se redujeron en más de un 60% por sesión en aproximadamente 100 minutos. En nuestra experiencia, en los últimos 5 años, hemos tratado 25 pacientes con el procedimiento DALI con 374 sesiones. Nuestros resultados son muy semejantes a los descritos anteriormente.

Las complicaciones de la técnica DALI, son mínimas, con una baja incidencia de efectos secundarios siendo la hipotensión el más frecuente (1%). En resumen, la técnica DALI tiene la ventaja de su sencillez y facilidad de manejo, al no precisarse una separación inicial del plasma. El tiempo de preparación del paciente se reduce a la mitad y éste presenta un mayor nivel de tolerancia que permite realizar una vida normal inmediatamente tras la sesión con unos resultados claros sobre el nivel de lípidos.

3. Situación actual de la tecnología

Dr. J Vienken. Fresenius Medical Care, Alemania.

En la actualidad existen varias tecnologías de LDL-Aféresis y todas se basan en el mismo mecanismo de atrapar la LDL por su carga positiva a las cargas



negativas de los receptores de las diferentes técnicas. Se trata de imitar la misma forma de eliminación que utiliza el hígado, ligando la apolipoproteína B 100 por interacción electrostática a los receptores correspondientes.

Todos los sistemas requieren un circuito extracorpóreo, la mayoría para separar en un primer paso el plasma de la sangre, para después pasarlo por filtros o columnas específicos en un circuito secundario. Pero también existen sistemas que adsorben la LDL, los triglicéridos y LP (a), y fibrinógeno. En Alemania, el país europeo con más experiencia en este tipo de tratamientos, el 48% de los mismos se realizan con adsorción directa en sangre. A continuación se describen brevemente los diferentes sistemas existentes:

1.-Filtración con sistema HELP: se basa en la precipitación de las LDL, utilizando heparina y en solución de tampón de acetato. Es un sistema complejo debido a que se requiere un circuito extracorpóreo para separar el plasma, unas bombas para añadir heparina y acetato, filtrar en un primer filtro las sustancias no solubles precipitadas, pasar después el plasma por un filtro específico para eliminar la heparina, y realizar posteriormente una diálisis del plasma, para finalmente retornar la sangre y el plasma al paciente. Por lo tanto se utilizan 4 filtros y una máquina preparada para realizar separación del plasma y diálisis.

2.-Eliminación por inmunoadsorción: este sistema utiliza anticuerpos policlonales en una base de sefarosa, adsorbiendo selectivamente la Apo B 100, y por lo tanto LDL y LP(a). También se necesita un circuito de sangre y la separación del plasma para pasarlo después por una columna de adsorción que contiene los anticuerpos. Debido a la capacidad limitada de adsorción de las columnas, se requieren dos de las mismas. Mientras una realiza el tratamiento en sí, la segunda saturada se regenera con líquidos especiales. Las máquinas necesitan un sistema complejo de controles para realizar los tratamientos, la regeneración, el aclarado del líquido de regeneración y los cambios de columnas.



3.-Adsorción con sulfato de dextrano: en una base de celulosa se sostiene el sulfato de dextrano que elimina por interacción electrostática LDL y LP(a). Este sistema es muy parecido al anterior, utilizando el circuito de sangre, la separación del plasma y eliminación por dos columnas, alternando tratamiento con regeneración de las mismas. Los equipos necesarios deberían tener características similares a las del sistema de inmunoadsorción.

4.-Filtración en cascada: después de la separación del plasma en un circuito de sangre, el mismo pasa por un filtro para eliminar las sustancias deseadas. Esta tecnología es más fácil de manejar porque utiliza dos en lugar de 3 circuitos (sangre, plasma, regeneración vs. sangre y plasma), aunque requiere un circuito de recirculación de plasma. Pero los filtros tienen capacidad para eliminar cantidades suficientes de LDL sin la necesidad compleja de regeneración. Existe otro sistema nuevo, MONET, que utiliza el mismo concepto de filtración en cascada, pero sin recirculación del plasma.

5.-Adsorción directa en sangre: esta tecnología es con diferencia la más fácil de gestionar, utilizando una columna de adsorción en el circuito de sangre. Sólo se requiere una anticoagulación regional con citrato (en lugar de heparina de los otros sistemas) y se parece a la técnica de hemoperfusión, pasando la sangre sólo por una columna antes de su retorno al paciente. En el caso del sistema DALI, se utilizan bolitas de Eupergit, cubiertas de ácido poliacrílico que actúa como adsorbente de LDL, LP(a) y triglicéridos.

En resumen, hay varios sistemas disponibles con diferentes formas de actuar y con diferencias de complejidad en su aplicación. Sólo personal de enfermería experimentada de hematología o nefrología debería realizar este tipo de tratamientos bajo la supervisión de los médicos responsables. Pero debido al uso de otro tipo de aféresis en estos servicios, la incorporación de la LDL-Aféresis no debe representar ninguna dificultad para el personal.



4. Selección y financiación de nuevas estrategias

D. Félix Rubial, Director General de Asistencia del SERGAS.

En tiempos de crisis es fundamental el priorizar los recursos. Por esto son muy importantes los análisis de coste-efectividad para acceder a la financiación de nuevas estrategias. Después de una evaluación de la LDL-Aféresis por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t) se ha aceptado su inclusión en la cartera de servicios del SERGAS, y en base a las características epidemiológicas de la enfermedad y a la población atendida, se ha designado a la Estructura Organizativa de Xestión Integrada de A Coruña como centro de referencia para toda Galicia para el tratamiento de la HF severa.

5. Impacto presupuestario en la prevención del riesgo cardiovascular

Dr. Pedro Mata. Medicina Interna. Presidente Fundación Hipercolesterolemia Familiar.

El coste-efectividad de la LDL-aféresis es comparable a la diálisis peritoneal y es más coste-efectivo que la hemodiálisis. Este tipo de análisis han de tener en cuenta el balance entre el coste y la mejoría de la ganancia en esperanza de vida y en la calidad ajustada por años de vida. En el caso de las HF severas contempla, además de la mejoría subjetiva estimada por cuestionarios estandarizados de calidad de vida, los años libres de eventos cardiovasculares y las necesidades de revascularización, que permiten aproximar la vida de estos pacientes a la normalidad en parámetros de escolaridad, socialización y trabajo. Es interesante destacar que el coste anual de la LDL-aféresis en Europa representa < 1% del gasto anual que se dedica a la hemodiálisis.

La LDL aféresis es, actualmente, la mejor opción de tratamiento para acercar a los pacientes con HF graves a los objetivos terapéuticos, lo que ha demostrado disminuir la mortalidad y el riesgo de episodios coronarios. Aunque la entrada en un programa de LDL-aféresis siempre será restrictiva, el contar con Centros



de Referencia que aproximen la posibilidad de este tratamiento a los pacientes que lo requieran es, por criterios de eficacia y eficiencia, una necesidad del

Sistema Nacional de Salud. Las evidencias de esta técnica en términos de coste-eficacia han permitido sensibilizar tanto a las autoridades como a los profesionales sanitarios y potenciar la apertura de nuevas unidades de aféresis en Andalucía, Cataluña, Galicia o Canarias.

Fundación Hipercolesterolemia Familiar. Tlf. 91 557 00 71.

www.colesterolfamiliar.org