

Análisis de la eficacia, seguridad y eficiencia de la Plasmaféresis en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Revisión sistemática

Analysis of the efficacy, safety
and efficiency of Plasmapheresis
in the treatment of Alzheimer's
disease. A systematic review

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETS - ISCIII

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2017
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



Análisis de la eficacia, seguridad y eficiencia de la Plasmaféresis en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Revisión sistemática

Analysis of the efficacy, safety
and efficiency of Plasmapheresis
in the treatment of Alzheimer's
disease. A systematic review

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETS - ISCIII

Análisis de la eficacia, seguridad y eficiencia de la Plasmaféresis en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. M. M. Polo de Santos; S. Luengo Matos; G. Y. Ordóñez León; L. M. Sánchez-Gómez. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

1 archivo pdf (Informes, Estudios e Investigación).

NIPO:

Depósito Legal:

Palabras clave: Plasmaféresis; Enfermedad de Alzheimer; Revisión sistemática; Evaluación Tecnologías Sanitarias.

Keywords: Plasmapheresis; Alzheimer disease; Systematic review; Health Technologies Assessment.

Autores:

Mar Polo de Santos

Setefilla Luengo Matos

Guillermo Yovany Ordóñez León

Luis María Sánchez Gómez

Información editorial:

Fecha de edición: Noviembre 2017

ISCIII: NIPO epub: 062170185

NIPO pdf: 062170190

MSSSI: NIPO epub: 68017057X

NIPO pdf: 680170585

Edita: Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Contacto: mpolo@isciii.es

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Servicio Nacional de Salud.

Para citar este informe:

POLO DE SANTOS M. M., LUENGO MATOS S., ORDÓÑEZ LEÓN G. Y., SÁNCHEZ-GÓMEZ L. M.

«Análisis de la eficacia, seguridad y eficiencia de la Plasmaféresis en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática». Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. Madrid. 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

Revisión externa:

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, agradece a la **Dra. Celia Oreja Guevara** del Servicio de Neurología de Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid y al **Dr. Jesús Minaya Saiz** del Servicio de Geriátrica del Hospital de Guadarrama de Madrid, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Agradecimientos:

Dr. Juan Pablo Chalco Orrego. Médico Residente de Medicina Preventiva y Salud Pública.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores y revisores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Análisis de la eficacia, seguridad y eficiencia de la Plasmaféresis en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática

Analysis of the efficacy, safety
and efficiency of Plasmapheresis
in the treatment of Alzheimer's
disease. A systematic review

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETS - ISCIII



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



Plan Estratégico de Asociación de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias de la Red Española de Salud

ISC
Instituto
de Salud
Carlos III

AET
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias

30
ANIVERSARIO
(1988-2018)

ISC
Instituto
de Salud
Carlos III

Índice

LISTADO DE ABREVIATURAS	9
RESUMEN	11
SUMMARY	15
I. JUSTIFICACIÓN	19
II. INTRODUCCIÓN	21
II.1. Definición del problema de salud	21
II.2. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer	22
II.3. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer	23
II.4. Curso natural de la enfermedad de Alzheimer	24
II.5. Carga de la enfermedad de Alzheimer	25
II.6. Tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer	25
II.7. La plasmaféresis terapéutica	26
II.8. Plasmaféresis y enfermedad de Alzheimer	29
III. OBJETIVO	31
III.1. Alcance	31
IV. METODOLOGÍA	33
IV.1. Búsqueda de información	33
IV.2. Selección de estudios	34
IV.2.1. Criterios de inclusión y exclusión	34
IV.2.2. Proceso de selección de estudios	35
IV.3. Evaluación de los sesgos, calidad y síntesis de la evidencia	35
IV.4. Extracción de datos	36
IV.5. Revisión interna	37
IV.6. Revisión externa	37
V. RESULTADOS	39
V.1. Información y datos generales	39
V.1.1. Selección de estudios	39
V.1.2. Uso nacional de informes EUnetHTA	40
V.2. Resultados clínicos	40
V.2.1. Resultados de eficacia	40
V.2.2. Resultados de seguridad	42
V.2.3. Resultados de eficiencia	42

VI. DISCUSIÓN	43
VII. CONCLUSIONES	47
VIII. TABLAS DE EVIDENCIA	49
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
X. ANEXOS	61
Anexo I. Bases de datos y estrategias de búsqueda	61
Anexo II. Calidad de la evidencia y grado de recomendación	63
Anexo III. Formulario de recogida de datos	64
Anexo IV. Artículos excluidos y causa de exclusión	98
Anexo V. Tablas de evidencia GRADE	99

Listado de abreviaturas

AABB: American Association of Blood Banks
ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive
ADCSC-GIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change test code
AETS-ISCIII: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III
ASFA: American Society for Apheresis
CDR: Clinical Dementia Rating
CRD: Centre for Reviews and Dissemination
DCL: Deterioro Cognitivo Leve
EA: Enfermedad de Alzheimer
EUnetHTA: European Network for Health Technology Assessment
GDS: Global Deterioration Scale
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IACE: Inhibidores de la acetilcolinesterasa
LCR: Líquido cefalorraquídeo
MMSE: Mini-Mental State Examination
NIA-AA: National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
QoL-AD: Quality of Life-Alzheimer's Disease Scale
RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RM: Resonancia Magnética
RP: Recambio plasmático
RS: Revisión Sistemática
SNS: Sistema Nacional de Salud
SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único (del inglés *Single Photon Emission Computed Tomography*)
TAC: Tomografía Axial Computarizada

Resumen

Introducción

La demencia es un término global usado para indicar una disminución de la capacidad mental lo suficientemente grave como para reducir la habilidad de una persona para realizar las actividades diarias. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia. En España, la prevalencia estimada de EA se sitúa alrededor del 6% en mayores de 70 años y representa el 70% de las demencias. La EA tiene un inicio insidioso, con un deterioro progresivo de la función cognitiva, las habilidades funcionales, la conducta y el humor, y tiene graves consecuencias no solo para el paciente y su familia, sino también para el sistema sanitario y para toda la sociedad. El diagnóstico de la EA se confirma por la aparición de placas seniles cerebrales con depósito del péptido A β en la biopsia postmortem. Actualmente, el tratamiento farmacológico disponible para la EA es sintomático, principalmente mediante inhibidores de la acetilcolinesterasa y su eficacia es moderada. No existe un tratamiento que modifique el curso de la demencia o que recupere parte de las funciones cognitivas perdidas. Diversos intentos con anticuerpos monoclonales hechos hasta ahora han dado resultados negativos. Existe un creciente interés en nuevas estrategias terapéuticas como puede ser la plasmaféresis terapéutica. Ésta es un procedimiento que trata de remover el plasma de un paciente o los elementos específicos que se consideran los mediadores de procesos patológicos, y reponerlo mediante métodos de reposición plasmática como puede ser la albúmina. En la EA, la plasmaféresis permitiría reducir la carga de péptido A β en el cerebro mediante su secuestro en plasma, dado el equilibrio dinámico entre péptido A β en plasma y en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Objetivo

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de la plasmaféresis para el tratamiento de la EA.

Metodología

Revisión sistemática de la literatura científica. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), Lilacs, Embase, The Cochrane Plus y bases de datos del CDR. También se realizaron búsquedas en otras bases de datos como NICE, Web of Science, Clinicaltrials, ICTRP y EuroScan. Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada. Se realizaron, igualmente, búsquedas en Internet, en los sitios Web de las Sociedades Científicas de especialidades relacionadas con la tecnología y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados.

La selección de estudios se realizó hasta el 31 de marzo de 2016 sin restricciones por tamaño de estudio. Se incluyeron estudios de cualquier tipo de diseño, artículos originales de investigación, abstracts a congresos, informes de evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, publicados en inglés, español o francés. Los estudios debían incluir pacientes diagnosticados de EA leve, moderada o grave, o de Deterioro Cognitivo Leve, sometidos a tratamiento con plasmaféresis en comparación con placebo, o con tratamiento habitual, o sin grupo control. Se excluyeron revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión, editoriales y estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.

Como medidas de resultado se recogieron:

- Indicadores de eficacia: Cambios en las capacidades cognitivas, funcionales y de comportamiento medidos con diferentes escalas psicométricas: Mini Mental State Examination (MMSE), Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog), Quality of Life-Alzheimer's Disease Scale (QoL-AD), y/o Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change test code (ADCSC-GIC).
- Indicadores ligados al esperado cambio en el estado de salud del paciente: niveles de péptidos A β en plasma y LCR, y evaluación morfológica y funcional del cerebro.
- Indicadores de seguridad: aparición de efectos adversos asociados al tratamiento.
- Indicadores de eficiencia: datos económicos relativos a la tecnología.

La identificación, selección y revisión de los estudios se realizó de forma exhaustiva e independiente por dos revisores. Los desacuerdos se resol-

vieron por consenso o en colaboración con otro miembro del equipo investigador. Para la extracción de datos se utilizó un formulario de recogida de datos elaborado específicamente para esta revisión que incluía información bibliográfica, características del estudio y de los pacientes, características de la intervención, medidas de resultado en relación con la eficacia incluyendo tanto resultados finales, como resultados intermedios, medidas de seguridad del procedimiento, y datos económicos. Se elaboraron tablas de evidencia con la información extraída. Los sesgos, calidad y síntesis de la evidencia se evaluaron de forma independiente por dos revisores mediante el sistema GRADE, resolviendo las discrepancias por consenso o mediante la intervención de un tercer investigador. Finalmente, se realizó una revisión externa del documento de manera independiente por dos expertos clínicos del Sistema Nacional de Salud.

Resultados

Se seleccionaron 2 de las 65 referencias que inicialmente cumplían los criterios de inclusión, ambas del mismo autor. Las publicaciones recogen información de 3 estudios: estudio piloto; estudio de extensión, que es una réplica del anterior durante 12 meses más de seguimiento (ambos series de casos); y ensayo clínico en fase II. La calidad de la evidencia que aportan los estudios es «muy baja» y el riesgo de sesgo «muy serio».

La población participante en los tres estudios son hombres y mujeres de entre 55-85 años con EA leve-moderada. En el estudio piloto participan 10 pacientes, de los que 7 reciben tratamiento. En el estudio de extensión participan 6 de los 7 pacientes que completaron el estudio piloto. El ensayo clínico fase II incluye 39 pacientes (19 en el grupo de estudio y 20 en el control) que reciben aféresis terapéuticas (grupo estudio) o simuladas (grupo control) siguiendo 3 pautas de tratamiento diferentes.

En relación con la eficacia del tratamiento, los estudios no muestran datos cuantitativos sino una descripción narrativa de los resultados. Según los autores, el estado cognitivo de los pacientes, de acuerdo a las escalas utilizadas, muestra tendencia a la estabilización a los 12 meses de tratamiento y un beneficio a los 24. El ensayo clínico describe mejor puntuación en el grupo de estudio que en el control tras cada aféresis, con un empeoramiento a los 6 meses tras la última realizada. Respecto a los péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ plasmáticos, no existe un patrón claro de comportamiento a los 12 meses del tratamiento con variaciones a los 24 meses, sobre todo para el $A\beta_{40}$. El ensayo clínico muestra que tras cada aféresis, aumentan los niveles de $A\beta_{40}$ en el grupo estudio respecto al control, aunque los de $A\beta_{42}$ no tienen un patrón

claro. En LCR se observa una disminución del nivel de los péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ durante el periodo de tratamiento, seguido de un aumento, alcanzando niveles basales a los 6 meses. A los 24 meses existe una tendencia a la estabilidad e incluso al aumento en el caso del $A\beta_{42}$. El ensayo clínico no encuentra diferencias entre grupos. La evaluación morfológica mediante resonancia magnética muestra un aumento del hipocampo progresivo en el tiempo a los 12 y 24 meses del tratamiento, mientras que en el ensayo clínico existe una pérdida progresiva de volumen del hipocampo en los dos grupos. La evaluación funcional mediante SPECT, muestra un aumento de perfusión en las áreas temporal y frontal a los 6 y 12 meses del tratamiento. El ensayo clínico describe, en el grupo estudio, una tendencia a la estabilización del metabolismo cerebral tras el tratamiento y un empeoramiento al finalizar el mismo, y en el grupo control un empeoramiento progresivo.

En relación con la seguridad del tratamiento, los estudios tampoco muestran datos cuantitativos y, según los autores, no existen efectos adversos asociados al tratamiento. No se encuentran estudios de evaluación económica.

Conclusiones

En la realización de nuestro estudio hemos incluido información de un informe EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) siguiendo las recomendaciones sobre la importancia del uso a nivel nacional de productos realizados por EUnetHTA con objeto de promover la calidad y la eficiencia en evaluación de tecnologías sanitarias. Solo tres estudios evalúan el uso de plasmaféresis con reposición de albúmina al 5% como alternativa terapéutica para la EA. Estos estudios presentan importantes limitaciones metodológicas, y el sistema GRADE muestra que tienen un riesgo de sesgo muy alto y muy baja calidad. No existe evidencia científica sobre la seguridad y la eficacia de la plasmaféresis como tratamiento de la EA. Consideramos que este procedimiento no constituye una línea de investigación prioritaria en el tratamiento de la EA.

Summary

Introduction

Dementia is a global term used to indicate a decline in mental ability severe enough to reduce a person's ability to perform everyday activities. Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia which accounts for 70% of cases. In Spain, the estimated prevalence of AD is around 6% in people aged over 70. AD is a progressive disease characterized by insidious onset and dementia symptoms gradually worsen over time. AD has serious consequences not only for patients and their family, but also for the health care system and the society. The diagnosis is confirmed by postmortem evidence of neurofibrillary tangles and neuritic plaques including A β peptide in excess of those found in normal ageing of the brain. The pharmacological treatment available for AD is symptomatic mainly based in the use of acetylcholinesterase inhibitors and its effectiveness is moderate. There is no treatment that modifies the course of dementia or recovers part of the lost cognitive functions. Several attempts with monoclonal antibodies have given negative results. At present, there is great interest in new therapeutic strategies for AD such as therapeutic plasmapheresis. This is a procedure consisting of removing the plasma, or specific elements in the blood which are considered to be involved in pathological processes. Plasma can be replaced by different plasma replenishment methods such as albumin. Plasmapheresis could reduce the A β peptide load in the brain in AD by its sequestration in plasma, given the dynamic balance between A β peptide in plasma and in cerebrospinal fluid (CSF).

Objective

To study the safety and efficacy of plasmapheresis for the treatment of Alzheimer's disease.

Methodology

Systematic review (SR) of scientific literature. Studies were identified using the following databases: MEDLINE (PubMed), Lilacs, Embase, The Cochrane Plus, CRD databases, Clinical trials, NICE, Web of Science, ICTRP and EuroScan. The search strategy was a combination of free terms and controlled terms. Web sites from Health Technology Assessment Agencies, both national and international, were also consulted, as well as the main scientific societies related to the technology. A manual search of references from the chosen articles was also carried out.

Studies were selected until March 31, 2016, without publication size restriction. Any study design published in English, Spanish or French analyzing patients with EA mild, moderate, or severe or MCI treated with plasmapheresis was included. Exclusion criteria were duplicated studies or studies outdated by subsequent studies from the same institution, as well as narrative reviews, letters to the editor or opinion papers.

Efficacy outcome included: 1) Cognitive, functional and behavior status evaluated through the Mini Mental State Examination (MMSE), the Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog test), Quality of Life-Alzheimer's Disease Scale (QoL-AD), y/o Alzheimer's disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change test code (ADCSC-GIC); 2) Plasma A β and CSF A β ; and 3) brain imaging and functional neuroimaging studies. Safety outcome included side effects related to the treatment. Economic data were considered to assess.

Identification and selection of studies, as well as data extraction, were carried out exhaustively and independently by two reviewers. Disagreements were resolved by consensus. Evidence including studies, patients, intervention, and outcomes information was collected in summary tables. The quality of studies was assessed according to GRADE approach. An internal and external review were performed.

Results

According to selection criteria, only two papers from 65 were selected, both from the same Author. These two publications reported results from 3 research/studies: a pilot case series study and its extended case series study (with 12 months more of follow up), and a Phase II clinical trial. The quality of evidence (QOE) from these studies was very low and the risk of bias was high. The participants in these studies were men and woman aged 55- 85

with diagnosis of mild to moderate AD. In the pilot case series study, 7 of 10 participants received plasma exchange. In the extended cases series study, 6 of the 7 who completed the study pilot and received the intervention continued in this study. The Phase II clinical trial enrolled 39 participants, 19 in the experimental group who received plasma exchanges and 20 in the control group who received a sham procedure. Both arms followed three different treatment schedule.

Regarding efficacy, the studies did not report quantitative results, only a narrative description of them, which were very inconclusive. According to authors, the cognitive status of patients, measured with scales, showed a tendency towards stabilization at 12 months and a benefit at 24 months. The clinical trial reported a better score in the experimental group vs control group after the treatment, with a worsening score at 6 months from the last treatment. The plasma $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$ peptides did not show a clear pattern at 12 months, with some variations at 24 months, especially with plasma $A\beta_{40}$ peptide. The clinical trial showed an increase level of plasma $A\beta_{40}$ peptides after each plasma exchange in the experimental group vs control group despite the lack of a clear pattern of plasma $A\beta_{42}$ peptide. In CSF, an initial decrease level of $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ peptides with a posterior increase until baseline levels at 6 months was reported. A tendency to stabilization and even an increase in $A\beta_{42}$ peptide was also reported at 24 months. The clinical trial did not found significant differences between groups. Brain imaging assessment with magnetic resonance imaging (MRI), measured 12 and 24 months in the pilot study, suggested a progressive volume increase in the hippocampus, but in the clinical trial the hippocampus showed a progressive loss of volume in both study arms. Functional neuroimaging (SPECT) assessments showed a significant perfusion increase in the frontal and temporal areas at 6 and 12 months after the treatment. With respect of brain metabolism, the clinical trial reported an initial tendency to stabilization with a posterior worsening at the end of treatment in the experimental group and a progressive worsening in the control group during the treatment.

Regarding safety, the studies did not report quantitative data about safety issues and the authors affirmed the lack of adverse events of the intervention treatment. We did not find economic evaluation studies.

Conclusions

We had performed this report using a EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) Join assessment report. We followed EUnetHTA recommendations of national use of EUnetHTA products in

order to promote quality and efficiency in Health technology Assessment. We found only three studies assessing the use of plasmapheresis with 5% albumin replacement as a therapeutic alternative for AD. These studies had significant methodological limitations, and according to GRADE approach they had very high risk of bias and very low quality. We found no evidence on efficacy and safety of plasmapheresis as a new treatment for AD. We think it is not a priority line in research of AD treatment.

I. Justificación

El presente informe surge de la necesidad de evidencia que ayude a la toma de decisiones clínicas respecto a la utilización de plasmaféresis terapéutica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). El informe ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCIII) a petición de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (RedETS). Su objetivo es evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de la plasmaféresis para el tratamiento de la EA.

II. Introducción

II.1. Definición del problema de salud

Tal como recoge el informe EUnetHTA: «*Core HTa on Use of Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease including Mild Cognitive Impairment*» (1), la demencia es un término global usado para indicar una disminución de la capacidad mental lo suficientemente grave como para reducir la habilidad de una persona para realizar las actividades diarias. La EA es el tipo más común de demencia, y constituye el 60-80% de todos los casos (2). La EA es progresiva, y los síntomas de demencia van empeorando gradualmente con el tiempo. De acuerdo con la clasificación DSM-IV los criterios de demencia deben incluir un déficit de memoria demostrado objetivamente y al menos uno de los siguientes déficits cognitivos: a) afasia (dificultad para hablar), b) dificultad para realizar funciones ejecutivas, c) agnosia (dificultad para reconocer personas u objetos), o d) apraxia (dificultad para aprender habilidades motoras). La combinación de estos síntomas dificulta la realización de las actividades diarias.

El diagnóstico de EA se realiza mediante los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) modificados por el National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA). Los criterios NIA-AA comienzan por definir el síndrome demencia. Una vez diagnosticado el síndrome, se ocupan de las peculiaridades de la EA. La EA según criterios NIA-AA puede ser: Posible, Posible con evidencia de proceso fisiopatológico de EA, Probable, Probable con un nivel de certeza incrementado, Probable con evidencia de proceso fisiopatológico de EA y EA fisiopatológicamente probada. Los criterios de enfermedad de Alzheimer probable según la clasificación NIA-AA son que el paciente cumple los criterios de demencia y además el cuadro presenta un inicio insidioso, hay historia clara de un empeoramiento cognitivo progresivo referido u observado y el déficit inicial y más prominente puede seguir un patrón de presentación amnésico (acompañado de afectación en al menos otro dominio cognitivo) o no amnésico (trastorno del lenguaje, trastorno visuoperceptivo o disfunción ejecutiva) (3).

El diagnóstico de la EA se confirma por análisis cerebral postmortem, donde se aprecian ovillos neurofibrilares y placas seniles en cantidad mayor a la observada en pacientes de la misma edad sin la enfermedad (CIE- 10).

Las personas con EA tienen una media de vida de 3,6 a 6,6 años tras el diagnóstico, dependiendo de la edad de inicio y las condiciones de salud (4).

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) describe un estado de transición entre el envejecimiento normal y el deterioro patológico (5-7). Los pacientes con DCL muestran como característica más relevante un declive mayor al esperado en un individuo con la misma edad y nivel educativo. Sin embargo, el deterioro cognitivo no interfiere notablemente con las actividades de la vida diaria (8). Estas personas tienen quejas cognitivas subjetivas que pueden ser verificadas objetivamente, pero no tienen demencia. Una persona con DCL tiene mayor riesgo de padecer EA u otras demencias, pero en muchos casos los pacientes pueden volver a la situación previa, o el DCL no progresa (7). La tasa de conversión de DCL a EA es baja, con cifras estimadas entre el 7% y el 15% (5). En este sentido, el diagnóstico de DCL no puede ser considerado como un estado de pre-demencia (9). De cara al tratamiento farmacológico del paciente, el DCL debería ir acompañado de otros predictores de deterioro cognitivo rápido como pueden ser la edad, el riesgo vascular o síntomas neurológicos (9).

II.2. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

Tal como recoge el informe EUnetHTA (1) los datos de prevalencia se suelen dar para la demencia dada la dificultad para la certeza del diagnóstico de EA. Se estima que la prevalencia de demencia ajustada por edad para personas mayores de 60 años es de 5-7% (10). En 2010 se estimó que había más de 35 millones de personas en el mundo viviendo con demencia. El número se duplicará en 20 años pasando a 65,7 millones en 2030 y 115,4 millones en 2050 (10). En 2010 alrededor de la mitad (58%) de las personas con demencia vivían en países de renta baja o media. Se estima que el incremento en el número de casos de demencia será más rápido en estos países (11).

De acuerdo con la guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con EA y otras demencias (12), la prevalencia de demencia en Europa, es de 5-10% en la población de más de 65 años (13-15) existiendo unos 5 millones de personas enfermas (16). En general, la prevalencia es más alta en mujeres y aumenta con la edad (17;18). En España, los estudios epidemiológicos en la población de más de 65 años han mostrado cifras de prevalencia de 5-14,9% y en el grupo de más de 70 años de 9-17,2% (19;20). En el estudio Toledo, la prevalencia de EA fue del 8%, aumentando con la edad, siendo del 0,6% en el grupo de 65-74 años, 7,9% en el de 75-84, y 16,2% en la

población de más de 85 años (21). Una revisión sistemática (RS) reciente, coordinada por el Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII, concluye que la prevalencia de demencia en la población española de más de 70 años es del 10%, cifra similar a la de otros países de nuestro entorno (17).

La incidencia global mundial de la demencia se estima en alrededor de 7,5/1000 personas-año (22). La aparición de nuevos casos se mantiene más o menos estable hasta los 65-70 años (23). La incidencia anual de demencia en España es de 10-15 casos por 1000 personas-año en la población mayor de 65 años (24). En población menor de 65 años hay pocos estudios; en un área de Londres se estimó una incidencia anual alrededor de 54/100.000 personas-año (25).

La incidencia de EA se estima en 1-3/1000 personas-año entre los 65 y los 70 años hasta 14-30/1000 personas-año entre los 80-85 años (26). En España, la prevalencia estimada de EA se sitúa alrededor del 6% en mayores de 70 años y representa el 70% de las demencias (27).

II.3. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer

Tal como recoge el informe de EUnetHTA (1), el factor de riesgo más importante de la EA es la edad (28). No obstante, se estima que el 5% de los pacientes presenta EA precoz con aparición de los síntomas en la década de los 40 o 50 años. Muchos de los factores de riesgo del deterioro cognitivo, EA y demencia son similares a los riesgos de las enfermedades cardiovasculares: tabaquismo, hipertensión, sobrepeso (29). La diabetes en edades medias de la vida se asocia a un riesgo elevado de EA (28;29). Algunos factores de riesgo pueden ser modificados con cambios en los estilos de vida o con medicación. Sin embargo, otros factores como los antecedentes familiares de demencia, traumatismo cerebral o sexo, no pueden ser modificados. Se han descrito factores que pueden incrementar el riesgo de EA como el bajo nivel educacional, falta de actividad intelectual, soledad y falta de apoyo social, depresión, inactividad física, y consumo excesivo de alcohol (28-30).

Actualmente se han desarrollado diferentes escalas de riesgo para predecir el riesgo de demencia (28). Una vez diagnosticada la EA, no se conoce en qué medida los factores de riesgo de la enfermedad pueden incrementar el riesgo de desarrollar cambios neuropatológicos, o cómo las comorbilidades incrementan la progresión de la enfermedad (29). En el DCL, los posibles factores de riesgo como edad, hipertensión o polimorfismos de la apolipoproteína E (ApoE) son parcialmente los mismos que los de la EA (9).

II.4. Curso natural de la enfermedad de Alzheimer

Tal como recoge el informe EUnetHTA (1), la EA tiene un inicio insidioso, con un deterioro progresivo de la función cognitiva, de las habilidades funcionales, la conducta y el humor. La progresión es variable en cada persona. En la práctica clínica existen diferentes escalas para la medición del deterioro cognitivo y funcional del paciente. Las usadas con mayor frecuencia son: MMSE (Mini Mental State Examination) CDR (Clinical Dementia Rating) y GDS (Global Deterioration Scale) (31;32). Desde el punto de vista clínico y de cara al tratamiento, la EA se clasifica en leve (MMSE 18–26, GDS 3-4, CDR 0.5-1), moderada (MMSE 10-22, GDS 4-6, CDR 1-2), y grave (MMSE 0-2, GDS 6-7, CDR 2-3). Algunos estudios muestran que el deterioro no es lineal, siendo más lento en la EA leve y más rápido en los pacientes con EA moderada (33;34).

Desde el inicio de la EA, se puede apreciar el deterioro funcional del paciente, siendo esto de hecho un pre-requisito para el diagnóstico de demencia. Cuando la enfermedad progresa, las funciones sociales y ocupacionales continúan deteriorándose (35). La conducta y los síntomas psiquiátricos se correlacionan con la gravedad del déficit cognitivo (33;36). A veces incluso el deterioro progresivo requiere la institucionalización del paciente. En este sentido, se estima que en el norte de Europa y en Norteamérica el 50% de los pacientes están institucionalizados, siendo el porcentaje menor en los países del sur de Europa (37). La mortalidad de los pacientes con EA es de 1,5 a 5 veces mayor que la de las personas sin la enfermedad (4). La mediana de supervivencia varía de 3,3 a 11,7 años (4), y la mortalidad anual es de 5,95% (IC 95%: 4,56-7,34) (38). Se consideran factores predictivos de mortalidad la edad, sexo masculino, aumento en la gravedad de la enfermedad y la dificultad funcional (4).

En los pacientes con DCL resulta difícil conocer la evolución del proceso ya que no existen criterios uniformes para el diagnóstico, y no se dispone de datos de prevalencia e incidencia. Además la sintomatología es variable y puede aparecer en pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, o con problemas cerebrovasculares (8).

De acuerdo a un meta-análisis de 8 estudios que examina el riesgo de demencia, la tasa de conversión anual de DCL a demencia es de 13,8% más elevado en pacientes con DCL comparados con controles sanos (39). Los estudios muestran una amplia variación después de 1 año o después de 2 años de seguimiento (7) Otro meta-análisis de 41 estudios, con un seguimiento de 3 años, encuentra que el 30% de los pacientes con DCL pasa a tener demencia en los 5 años tras el diagnóstico (39). El riesgo de muerte

asociado al DCL es difícil de valorar, aunque algunos estudios muestran un riesgo más elevado que en la población general (40-42).

II.5. Carga de la enfermedad de Alzheimer

Según publica el informe de EUnetHTA (1), la EA tiene graves consecuencias no solo para el paciente y su familia, sino para el sistema sanitario y para toda la sociedad. Los costes médicos directos en los países desarrollados (asistencia hospitalaria, ambulatoria y medicación) son altos; sin embargo, la mayoría de los costes son sociales y originados por otro tipo de cuidados. Según el Banco Mundial, el 42,3% de los costes de la EA son costes sociales directos, el 41,7% son por otro tipo de cuidados y el 16% corresponde a costes médicos directos (11). En Reino Unido se estima que el coste anual por demencia (23 billones de libras) equivale al coste del cáncer, enfermedad cardíaca, y accidente cerebrovascular juntos (11). Por todo ello, el diagnóstico precoz de la EA y el tratamiento de acuerdo a la evidencia clínica se considera de especial transcendencia. Solo la posibilidad de atrasar el inicio de la enfermedad en 1 o 2 años supondría una gran reducción de la carga de la enfermedad a nivel sanitario y social.

II.6. Tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer

De acuerdo con el informe EUnetHTA (1), actualmente existen diversas alternativas terapéuticas para la EA, en contraste con el DCL, donde no se dispone de protocolos bien establecidos de tratamiento. El tratamiento farmacológico disponible para la EA es sintomático. Se recomienda que los pacientes con EA de leve a moderada sean inicialmente tratados con uno de los inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE), por ejemplo donepezilo, galantamina, o rivastigmina (8;31;43). Estos fármacos han mostrado resultados moderadamente eficaces en la función cognitiva, en la valoración global del paciente y en las funciones de la vida diaria (44). Los IACE también pueden usarse en casos graves de EA, bien solos o en combinación con memantina que actúa en el sistema glutamatérgico siendo un antagonista específico de los receptores N-metil D-aspartato. Esta última se puede usar como tratamiento único en pacientes con EA moderada-grave en los que están contraindicados los IACE (31). Los tratamientos pierden su escasa eficacia con el

tiempo de evolución de los pacientes. No existen tratamientos modificadores de la evolución de la enfermedad ni tampoco tratamientos que recuperen parte de las funciones cognitivas perdidas ni tampoco tratamientos preventivos que eviten desarrollar Alzheimer a pacientes con DCL. Los anticuerpos monoclonales probados hasta la fecha han tenido resultados negativos. En general, la eficacia de los tratamientos existentes actuales es muy moderada y por ello son necesarios nuevos tratamientos.

II.7. La plasmaféresis terapéutica

La aféresis terapéutica es un procedimiento clínico extracorpóreo, en el que la sangre extraída de un donante o paciente es separada en sus componentes (plasma y elementos celulares), de los cuales, de manera selectiva, uno o más son retenidos permitiendo posteriormente que sólo los elementos deseados retornen al donante o paciente (45). De acuerdo a las necesidades específicas, puede realizarse citaféresis en la que se remueven selectivamente células (leucoféresis, eritrocitoaféresis y plaquetoféresis), y plasmaféresis en la que se remueve plasma completo. En la actualidad, mediante técnicas especiales, también es posible la remoción de elementos específicos de plasma (46). La plasmaféresis tiene como objetivo principal remover el plasma de un paciente o sus elementos específicos que se consideran son los mediadores de procesos patológicos, y reponerlo mediante métodos de reposición plasmática como la albúmina, el plasma fresco congelado o los cristaloideos, entre otros (47-49).

La plasmaféresis es una evolución de la técnica de la sangría, utilizada en Europa y Estados Unidos en el siglo XIX como terapia de determinadas enfermedades malignas e infecciosas (50). En los años 50 Cohn desarrolló el proceso de separación del plasma obteniendo albúmina, fibrinógeno, y gamma-globulinas, siendo el impulsor del desarrollo de la aféresis (46;51).

La plasmaféresis ha sido sobre todo usada en enfermedades autoinmunes o inflamatorias pero nunca antes se había usado en enfermedades neuro-degenerativas. Las indicaciones más comunes de la plasmaféresis son el tratamiento de ciertas enfermedades neurológicas como el síndrome de Guillain-Barré o la miastenia gravis, aunque también de algunas patologías nefrológicas y hematológicas como el síndrome de Goodpasture, y la púrpura trombocitopénica trombótica (46). También se ha utilizado como recurso terapéutico en enfermedades poco frecuentes o en condiciones que no responden al tratamiento convencional, a veces sin la suficiente evidencia científica (45). Por este último motivo, la American Society for Apheresis (ASFA) y la American Association of Blood Banks (AABB) han desarro-

llado guías de recomendaciones e indicaciones para el uso de la aféresis como terapia en la práctica clínica que son modificadas periódicamente de acuerdo a la evidencia científica (45). Las indicaciones se clasifican en categorías del I al IV de acuerdo a la respuesta clínica y a los estudios de laboratorio del paciente. En la edición del año 2016, la guía recomienda la utilización clínico-terapéutica en 87 enfermedades y 179 indicaciones; 14 enfermedades más respecto a la guía del 2015, de las que en 13 se recomienda el uso de plasmaféresis con recambio plasmático (RP) (52).

El procedimiento de plasmaféresis permite que la sangre total extraída del paciente pase a través de una máquina o dispositivo médico para separar el plasma del resto de los componentes sanguíneos (47;52). De acuerdo al dispositivo utilizado, existen dos técnicas principales:

- Aféresis por centrifugación: Es el método más antiguo y puede realizarse mediante dispositivos manuales y mecánicos, siendo éstos últimos más seguros, rápidos y efectivos (47-49). A su vez, las técnicas mecánicas pueden ser de flujo intermitente (recomendado en pacientes hemodinámicamente inestables) o de flujo continuo (más utilizado en patologías que requieren tratamiento puntual o poco frecuente). En la aféresis por centrifugación, las células sanguíneas se separan de acuerdo a su densidad, tamaño y peso molecular. La sangre extraída del paciente, pasa a un dispositivo de centrifugación dividido en compartimentos que rota a gran velocidad de forma que los elementos celulares van hacia la periferia, y el plasma queda en la parte central de la centrífuga o campana de donde puede ser evacuado, retornando luego el componente celular al paciente (46;47). La aféresis por centrifugación es el método más utilizado en los bancos de sangre, y tiene la gran ventaja de que permite la citaféresis, con lo que el componente celular de interés puede retirarse del paciente bien con fines terapéuticos o para donaciones posteriores. Esta técnica requiere anticoagulación con citrato, por lo que puede generar hipocalcemia y en ocasiones se asocia a trombocitopenia pos-tratamiento. Tiene la ventaja de que utiliza venas periféricas, bajo flujo sanguíneo (50 ml/min), aunque requiere de 5-6 horas por procedimiento y equipos sofisticados (46;47). No obstante, en caso de plasmaféresis por centrifugación de uso prolongado (mayor a una o dos semanas) se recomienda un acceso venoso central (53).
- Aféresis por filtración: Se basa en la utilización de membranas sintéticas de alta permeabilidad, formadas por túbulos con poros de diferentes tamaños (0,2-0,6 μm de diámetro), que permiten que todo el plasma y sus moléculas sea filtrado a su paso, reteniéndose

sólo el componente celular (47). El plasma se elimina y los demás componentes sanguíneos retornan al paciente. La aféresis por filtración puede realizarse mediante máquinas diseñadas exclusivamente para este propósito, o mediante la adopción de máquinas estándar para hemodiálisis. La técnica tiene ventajas como ser un volumen de circulación muy bajo (100-150 ml sangre/min), remoción de plasma (2 litros) en menor tiempo (1,00-1,30 horas) y bajo riesgo de generar trombocitopenia. Además, como las máquinas de hemodiálisis se encuentran normalmente en hospitales de tercer nivel, y son de fácil transporte, puede ser el procedimiento más práctico para realizar la técnica en estos centros (46). Como desventajas, el procedimiento no permite la citaféresis, requiere la implantación de un catéter venoso central y anticoagulación con heparina (46;48). Igualmente, puede producirse una activación del complemento y de los leucocitos como respuesta inmunológica a la membrana artificial del filtro (47). En la aféresis por filtración existe una variante llamada «*doble filtrado*», en la que el plasma separado mediante filtración, vuelve a pasar por un nuevo filtro con diferentes tamaños de poros, para separar las proteínas de acuerdo a su peso molecular (47).

La plasmaféresis se realiza a nivel hospitalario, bien con el paciente ingresado o de forma ambulatoria (49) habilitando una sala que suele ser la misma utilizada para las donaciones de sangre. También existen equipos de plasmaféresis portátiles para pacientes hemodinámicamente descompensados que necesitan el tratamiento urgente, como los pacientes ingresados en la UCI (54). Durante el procedimiento de plasmaféresis se debe monitorizar especialmente la tensión arterial, el aire en el circuito y las posibles reacciones anafilácticas, además de electrolitos, citometría hemática, albúmina, globulinas, fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de protrombina, según patología y tratamiento prescrito (47-49).

En la plasmaféresis terapéutica pueden utilizarse distintos líquidos de reposición como albúmina al 5% y 20%, plasma fresco congelado, solución salina al 0,9%, lactado de Ringer y expansores plasmáticos sintéticos como hidroxietilalmidón (55), siendo el más utilizado la combinación entre la albúmina y solución salina al 0,9% en proporción 1:1 (48;55).

En relación con la seguridad, la tasa de complicaciones de la plasmaféresis con RP es baja, entre 0,025-0,2%, y puede tener relación con la técnica, el acceso venoso, la anticoagulación o el líquido de reposición utilizado (48). La tasa de mortalidad varía de 3 a 5 x 10⁴, y normalmente se relaciona con distrés respiratorio o edema agudo de pulmón no cardiogénico por el plasma fresco congelado, o con arritmias cardíacas por hipocalcemia debido al

uso de citrato como anticoagulante (48). Los catéteres venosos centrales se relacionan con complicaciones a largo plazo como trombosis e infección del catéter, trombosis venosa central y estenosis venosa (47). En general los datos de seguridad de plasmaféresis suelen ser en poblaciones de estudio más jóvenes. Por ello, en pacientes con EA hay que tener en cuenta la edad más elevada de los pacientes y segundo todas las comorbilidades que presentan que influyen directamente en la seguridad de la técnica.

Los líquidos de reposición plasmática se consideran igualmente seguros. La albúmina presenta un riesgo muy bajo de transmisión de agentes infecciosos que serían sobre todo víricos como hepatitis y VIH (56). No se asocian a reacciones anafilácticas, aunque existe la posibilidad de coagulopatías post-aféresis, debido a la depleción de factores de coagulación e inmunoglobulinas, que no se reponen al utilizar albúmina como líquido de reposición (48). Las reacciones alérgicas ocurren en el 2% de los pacientes tratados y son la complicación grave más frecuente (48). Si la reposición plasmática se realiza con plasma fresco congelado, existe mayor riesgo de transmisión de agentes infecciosos y de reacciones anafilácticas en comparación con el tratamiento con albúmina, pero existe menor riesgo de coagulopatías, debido a la reposición de proteínas plasmáticas, factores de coagulación e inmunoglobulinas, presentes en el plasma (48).

II.8. Plasmaféresis y enfermedad de Alzheimer

La EA conlleva la aparición de placas seniles cerebrales constituidas por depósitos del péptido beta amiloide ($A\beta$). Dicho acúmulo $A\beta$ lleva a la degeneración sináptica e interactúa con diferentes tipos de receptores del sistema nervioso central alterando la homeostasis cerebral. Los depósitos ocurren principalmente en el neocórtex, en el hipocampo y otras regiones subcorticales necesarias para la correcta función cognitiva. En los últimos años existe gran interés en conocer el papel exacto del péptido $A\beta$ en la disfunción neuronal, y numerosas iniciativas se han encaminado a controlar la producción y a disminuir la cantidad de $A\beta$ (57). En este sentido, diversas líneas de investigación se han desarrollado para establecer mecanismos contra el péptido $A\beta$. Algunas de ellas se han centrado en el estudio de anticuerpos monoclonales anti $A\beta$ para reducir la carga amiloide en la EA (1;57).

La concentración de $A\beta$ que existe en el plasma se encuentra en equilibrio dinámico con el $A\beta$ del LCR gracias a la acción de proteínas transportado-

ras existentes en la barrera hematoencefálica (58). Algunos autores mantienen que el aumento de A β agregado en el cerebro parece coincidir con una disminución de A β en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (59;60). En esta línea, algunos autores plantean como hipótesis de estudio que la inducción de cambios en la dinámica del transporte del A β a través de la barrera hematoencefálica podría reducir la carga de A β en el cerebro. El secuestro de A β en el plasma aumentaría el transporte de A β libre desde el LCR hacia el plasma y así se podría reducir la carga de A β en el cerebro. Ello ocurriría con el fin de restaurar el equilibrio intrínseco entre el cerebro y la sangre de los niveles de A β (59). Se estima que alrededor de un 90% del A β plasmático se encuentra unido a la albúmina circulante para favorecer su degradación por el hígado. Por ello, de acuerdo con algunos autores, la aféresis terapéutica basada en la plasmaféresis y el RP combinado con su reposición por albúmina podría constituir una nueva terapia en la EA (59;61).

III. Objetivo

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia de la plasmaféresis para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

III.1. Alcance

Se valorará la eficacia de la plasmaféresis como tratamiento sintomático en la enfermedad de Alzheimer. Se incluirán también pacientes con deterioro cognitivo leve. Igualmente, se valorará la seguridad del tratamiento y se incluirán aspectos económicos que permitan valorar la eficiencia de la tecnología. Aparte del económico, no se incluirán otros aspectos de implementación, ya que no se prevé que el uso de la tecnología suponga conflicto social, ético o legal.

IV. Metodología

Se ha realizado una RS de la literatura científica.

IV.1. Búsqueda de información

La identificación de estudios se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos:

- PubMed
- Lilacs
- Embase
- The Cochrane Plus (Central, DARE, NHSEED, HTA, CMR, Cochrane library),
- Bases de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) de la Universidad de York (DARE, NHSEED, HTA)
- NICE
- Web of Science
- ICTRP (*International Clinical Trials Registry Platform*)
- Clinical Trials.gov
- EuroScan

Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda (Anexo I) para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada, adaptando cada término al tesauro propio de cada base de datos con el fin de obtener una mayor sensibilidad y especificidad en el resultado. Se realizaron, igualmente, búsquedas en Internet, en los sitios Web de las Sociedades Científicas de especialidades relacionadas (Sociedad Española de Neurología y Sociedad Española de Geriatría y Gerontología) y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional para localizar informes de evaluación de tecnologías sanitarias si los hubiera. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados, con el fin de localizar estudios no identificados con la búsqueda electrónica.

La estrategia de búsqueda se realizó hasta el 31 de marzo de 2016 y no se establecieron restricciones por tamaño de estudio. Se utilizó el gestor bibliográfico Reference Manager v.12.

IV.2. Selección de estudios

IV.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

La recuperación de los estudios se realizó según los siguientes *criterios de inclusión*:

- Tipo de estudio:
 - Cualquier diseño de estudio sin limitación de tamaño muestral.
 - Artículos originales de investigación, abstracts a congresos, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, Guías de Práctica Clínica.
- Participantes:
 - Pacientes diagnosticados de EA leve, moderada, o grave, o diagnosticados de DCL.
- Tipo de intervención:
 - Tratamiento de plasmaféresis que comparen con placebo o con tratamiento habitual. Se incluyen estudios sin grupo control.
- Medidas de resultado
 - Indicadores de eficacia:
 - ❑ Cambios en las capacidades cognitivas, funcionales y de comportamiento medidos con escalas psicométricas:
 - Mini Mental State Examination (MMSE),
 - Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog)
 - Quality of Life-Alzheimer's Disease Scale (QoL-AD),
 - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change test code (ADCSC-GIC).
 - ❑ Indicadores ligados al esperado cambio en el estado de salud del paciente:
 - Niveles plasmáticos y en LCR de péptidos A β
 - Evaluación morfológica y funcional del cerebro.
 - Indicadores de seguridad: Aparición de efectos adversos asociados al tratamiento.
 - Indicadores de eficiencia: datos económicos relativos a la tecnología.
- Idioma: Español, francés e inglés.

Los *criterios de exclusión* considerados fueron los siguientes:

- Se excluyen las revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión y editoriales.
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.

IV.2.2. Proceso de selección de estudios

La selección y la revisión de los estudios se llevaron a cabo por dos revisores miembros del equipo investigador de forma independiente. Se realizó una primera selección de estudios mediante la lectura de título y abstract, y aquellos que en principio cumplían los criterios de inclusión fueron revisados con la lectura del texto completo. Los desacuerdos o dudas se resolvieron por consenso o en colaboración con otro miembro del equipo investigador. Se elaboraron tablas detallando los estudios incluidos y excluidos en la revisión, justificando en este último caso la causa de la exclusión.

IV.3. Evaluación de los sesgos, calidad y síntesis de la evidencia

Para la evaluación de los sesgos, calidad y síntesis de la evidencia se ha empleado el sistema elaborado por el grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (62) (Anexo II).

En primer lugar y a partir de la revisión de la literatura, se seleccionaron las variables de resultado consideradas de interés para contestar las preguntas de investigación planteadas. Para clasificar estas variables según su relevancia clínica participaron 2 clínicos, un neurólogo y un geriatra ambos con perfil clínico y emplearon una escala del 1-9, de acuerdo con la importancia para los pacientes (1: menor importancia y 9: máxima importancia). En la siguiente tabla se muestran las puntuaciones otorgadas por los evaluadores y el nivel de relevancia alcanzado por cada variable.

Puntuación otorgada por los evaluadores				
Variable	Evaluador		Media	Clasificación
	1	2		
EVALUACIÓN COGNITIVA CON MMSE	7	7	7	Crítica
EVALUACIÓN COGNITIVA CON ADAS-Cog	8	7	7,5	Crítica
NIVELES PLASMÁTICO AB40 Y AB42 MEDIDOS EN PG/ML	6	2	4	Importante
NIVELES EN LCR DE AB40 Y AB42 MEDIDOS EN PG/ML	8	5	6,5	Importante
EVALUACIÓN MORFOLÓGICA POR RMN CEREBRAL	5	4	4,5	Importante
EVALUACIÓN FUNCIONAL MEDIDO POR SPECT (CAMBIOS EN PERFUSIÓN CEREBRAL)	9	3	6	Importante

Siguiendo el sistema GRADE, para juzgar la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) (Anexo II) de cada una de las variables de resultado se consideraron los siguientes factores: limitaciones en el diseño del estudio, inconsistencia entre los resultados de los diferentes estudios, si la evidencia es directa o indirecta, imprecisión de los estimadores de efecto, sesgo de publicación, magnitud del efecto, existencia de un gradiente dosis respuesta e impacto de las variables de confusión. La valoración de la evidencia se realizó de forma independiente por dos revisores. Las discrepancias entre los investigadores se resolvieron por consenso, o mediante la intervención de un tercer investigador.

IV.4. Extracción de datos

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos por dos revisores de forma independiente utilizando un formulario de recogida de datos elaborado específicamente para esta revisión (Anexo III). La recogida de datos incluía información sobre datos bibliográficos, características del estudio y de los pacientes, características de la intervención, y medidas de resultado en relación con la eficacia incluyendo tanto resultados finales (directamente relacionados con la salud del paciente), como resultados intermedios, (cam-

bio en indicadores ligados al esperado cambio en el estado de salud). Igualmente se recogió información sobre seguridad del procedimiento.

IV.5. Revisión interna

Una vez finalizado el informe, para verificar que el documento cumple los requerimientos mínimos de calidad, se ha realizado una valoración de su calidad interna. Para ello se ha utilizado la lista de verificación desarrollada en el marco colaborativo de la RedETES (63).

IV.6. Revisión externa

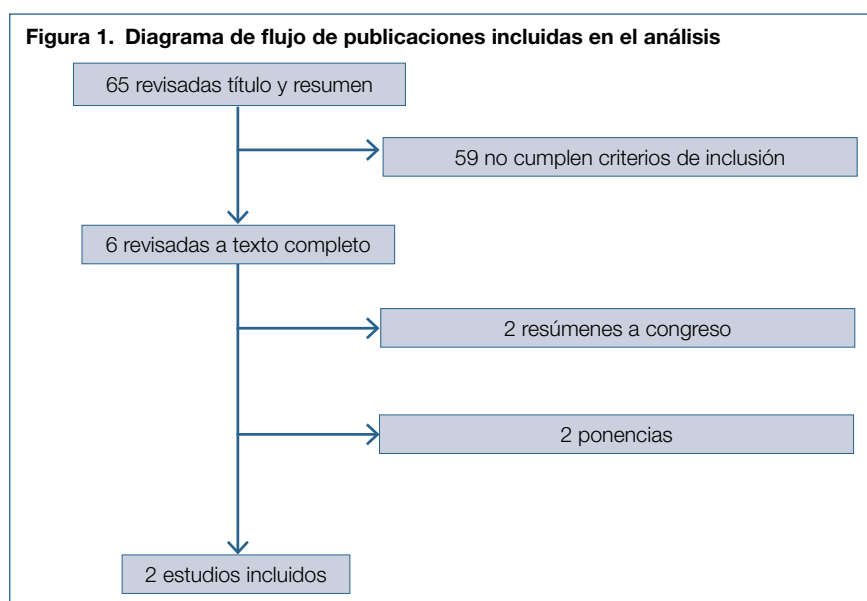
Se llevó a cabo una revisión externa del documento de manera independiente por 2 expertos clínicos del Sistema Nacional de Salud (1 especialista en neurología y 1 especialista en geriatría).

V. Resultados

V.1. Información y datos generales

V.1.1. Selección de estudios

En una primera fase, se identificaron un total de 65 referencias. Tras la lectura del título y del resumen, 59 estudios fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Tras la lectura completa de los 6 trabajos que inicialmente cumplían los criterios de inclusión/exclusión, fueron seleccionados 2 (59;61), y 4 publicaciones fueron excluidas (64-67) (Figura 1). Los estudios excluidos y la causa de exclusión aparecen en el Anexo IV.



Las 2 publicaciones incluidas en este trabajo pertenecen al mismo autor (59;61). La publicación de Boada 2009 (61) recoge información de 3 estudios realizados hasta el momento sobre el tratamiento de la EA leve o moderada mediante un proceso de plasmaféresis con Albúmina Humana

Grifols® 5%: 1) estudio piloto (proof of concept), 2) estudio de extensión que es una réplica del anterior durante 12 meses más de seguimiento y con los mismos pacientes del estudio piloto, y 3) ensayo clínico en fase II. De esta publicación se han recogido datos de los 2 primeros estudios ya que los datos del ensayo clínico en fase II quedaron desfasados por la publicación posterior de Boada (59).

Siguiendo el sistema de gradación de la calidad de la evidencia elaborado por el grupo GRADE, la serie de casos incluida (61) en esta revisión presenta una calidad muy baja para todas las variables de interés, ya que no posee grupo control. En cuanto a la calidad de la evidencia del ensayo clínico incluido en esta revisión (59) tiene un riesgo de sesgo «muy serio» y la calidad de la evidencia que aporta es «muy baja» (Anexo V).

V.1.2. Uso nacional de informes de EUnetHTA

En la realización del presente estudio hemos utilizado un informe de la colaboración EUnetHTA: Core HTA 2 on Use of Intravenous Immunoglobulins for Alzheimer's disease including Mild Cognitive Impairment (1). Hemos incorporado en la introducción de nuestro trabajo parte de la información sobre EA recogida en el informe EUnetHTA, realizando por tanto una adaptación nacional.

V.2. Resultados clínicos

V.2.1. Resultados de eficacia

La publicación de Boada 2009, incluye los dos primeros estudios (piloto y de extensión), ambas series de casos (61) (Tabla 1). La población participante la constituyen hombres y mujeres de entre 55-85 años de edad con EA de leve a moderada. La intervención consiste en el tratamiento mediante plasmaféresis con reposición de albúmina humana Grifols® 5%. En el primer estudio participaron 10 pacientes, de los que 7 recibieron la siguiente secuencia de tratamiento: 3 pacientes recibieron 5 RP, 2 pacientes 4 RP, y 2 pacientes 3 RP en 3 semanas. En el estudio de extensión participaron 6 de los 7 pacientes que completaron el estudio piloto. De estos 6 pacientes, 5 recibieron 6 RP en 3 semanas, y 1 paciente recibió 5 RP por problemas con el catéter central.

Las medidas de resultados consideradas fueron: cambios en las capacidades cognitivas, funcionales y de comportamiento mediante las escalas MMSE y ADAS-Cog. Niveles de péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ en plasma y en LCR, mediante distintas técnicas ELISA, y la evaluación morfológica y funcional mediante estudios de neuroimagen (RM cerebral y SPECT respectivamente).

El periodo de seguimiento varió según la medida de resultado a evaluar. Las pruebas cognitivas (MMSE y ADAS-Cog) se evaluaron al inicio, a los 3, 6 y 12 meses después del periodo de plasmaféresis; los niveles plasmáticos de péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ se evaluaron al inicio, antes y después de cada plasmaféresis y 1 vez al mes durante los 6 meses de seguimiento. Los niveles de péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ en LCR se valoraron al inicio del estudio, al final del periodo de plasmaféresis y a los 3 y 6 meses después del tratamiento. La evaluación morfológica (RM) se realizó al inicio y a los 3 y 6 meses tras el periodo de plasmaféresis; y la evaluación funcional (SPECT) se realizó al inicio y a los 6 meses del tratamiento. Se realizó un seguimiento 1 año después de la inclusión en el estudio, y se prolongó 12 meses más en los pacientes incluidos en el estudio de extensión (Tabla 1).

La segunda publicación (56) recoge el ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado, ciego y controlado. La población de estudio la constituyen hombres y mujeres de entre 55-85 años con EA de leve a moderada. El número de casos es de 39 pacientes (19 en el grupo de estudio y 20 en el control). Hubo 2 abandonos en el grupo de estudio. La intervención consiste en tratamiento mediante plasmaféresis con reposición de albúmina humana Grifols® 5%. En el grupo estudio la intervención es la misma realizada en los dos estudios anteriores, y en el grupo control se realizan aféresis simuladas. Ambos grupos recibieron aféresis terapéuticas, siguiendo 3 pautas de tratamiento diferentes: a) 2 aféresis terapéuticas a la semana, durante 3 semanas; b) una aféresis terapéutica a la semana, durante 6 semanas, y c) una aféresis terapéutica cada 2 semanas, durante 12 semanas. El seguimiento fue de 6 meses tras la finalización del tratamiento en ambos grupos.

La información detallada sobre las características de los estudios aparece recogida en las tablas de evidencia (Tablas 2 y 3).

Los estudios no muestran resultados clínicos cuantitativos sino únicamente una descripción narrativa de los resultados. De acuerdo con los autores, el estado cognitivo de los pacientes mostró una tendencia a la estabilización a los 12 meses y un beneficio a los 24 meses del tratamiento (61). El ensayo clínico (59) describe una puntuación mejor en el grupo de estudio que en el control tras los periodos de aféresis, aunque con un empeoramiento a los 6 meses de la última aféresis terapéutica (Tabla 3).

En el análisis de los péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ plasmáticos los autores mantienen que no existe un patrón de comportamiento a los 12 meses del tratamiento pero a los 24 meses existe un claro patrón, consistente y reproduci-

ble en forma de dientes de sierra, sobre todo para $A\beta_{40}$ (61). El ensayo clínico muestra que tras cada aféresis, los niveles de $A\beta_{40}$ en plasma aumentan en los pacientes del grupo de estudio respecto a los del grupo control, aunque los niveles de $A\beta_{42}$ no presentan un patrón claro (59) (Tabla 3).

De acuerdo con los autores, en LCF los péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ disminuyen durante el periodo de plasmaféresis aunque aumentan tras el tratamiento alcanzando los niveles basales a los 6 meses del tratamiento. A los 24 meses existe una tendencia a la estabilidad en los niveles de ambos péptidos y al aumento en el caso del $A\beta_{42}$ (61). El ensayo clínico no encuentra diferencias entre el grupo de estudio y grupo control (59) (Tabla 3).

En la evaluación morfológica cerebral mediante RM, los autores mantienen que, existe un aumento del hipocampo progresivo en el tiempo a los 12 y 24 meses del tratamiento (61). El ensayo clínico mantiene que tanto en el grupo de estudio como en el grupo control existe una pérdida progresiva de volumen del hipocampo (59). En la evaluación funcional mediante SPECT, existe un aumento de perfusión en las áreas temporal y frontal a los 6 y 12 meses del tratamiento (61). El ensayo clínico describe una tendencia a la estabilización del metabolismo cerebral tras el tratamiento y un empeoramiento al finalizar dicho tratamiento en el grupo estudio, y un empeoramiento progresivo en el grupo control (59) (Tabla 3).

V.2.2. Resultados de seguridad

Los estudios no muestran resultados clínicos cuantitativos en relación con la seguridad. De acuerdo con los autores, no existen complicaciones asociadas al tratamiento con Albúmina Humana Grifols® 5% (61). El ensayo clínico recoge la ausencia de efectos adversos graves y leves relacionados con Albúmina Humana Grifols® 5% (Albutein® 5%) y con el procedimiento de aféresis (59).

V.2.3. Resultados de eficiencia

No se han encontrado estudios de evaluación económica.

VI. Discusión

El presente estudio evalúa la plasmaféresis como nueva alternativa terapéutica para la EA. Llama la atención el hecho de que tras una búsqueda exhaustiva de la literatura científica sobre el tema, solo hayamos podido encontrar dos publicaciones realizadas, además, por el mismo grupo de investigación. Igualmente, llama la atención el hecho de que aunque los estudios recogen que el tratamiento es seguro y muestra cierta eficacia en la EA, no presentan datos cuantitativos que apoyen estos resultados.

En la realización de nuestro estudio hemos utilizado un informe de la colaboración EUnetHTA (1), siguiendo las recomendaciones de EUnetHTA sobre la importancia del National Uptake (implementación nacional) de los productos originados por la colaboración. En concreto hemos realizado una National Adaptation (adaptación nacional), es decir hemos utilizado los resultados de un informe conjunto de EUnetHTA y lo hemos aplicado en nuestro país. El objetivo de la National Adaptation es evitar la duplicación, promover las buenas prácticas en el proceso de evaluación de tecnologías sanitarias, y el uso efectivo del tiempo y de los recursos económicos. En nuestro caso, hemos traducido parte de la información sobre EA recogida en el informe EUnetHTA y la hemos incluido en la introducción de nuestro estudio (68).

La EA constituye un gran problema de salud pública. Es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente con una alta carga sanitaria y social y es un objetivo prioritario de investigación (69). Actualmente existen numerosos ensayos clínicos en marcha, la mayoría encaminados al diagnóstico precoz y a intentar ralentizar el curso de la enfermedad (70). Pese a que la idea de reducir el péptido beta amiloide en el cerebro para que no haya depósitos es buena, no obstante, consideramos que, a la vista de los resultados obtenidos en nuestro informe, la plasmaféresis con reposición de albúmina al 5% no constituye una línea de investigación prioritaria en el tratamiento de la EA. Existen, sin embargo, algunos estudios que combinan la aféresis terapéutica y albúmina con el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, y están en marcha algunos ensayos clínicos que pretenden valorar la eficacia del tratamiento combinado en el estado cognitivo, funcional, o conductual del paciente (estudios AMBAR-NCT01561053 y EUCTR2011-001598-25-ES). Habría que esperar a los resultados de estos estudios para valorar si la aféresis terapéutica puede jugar algún papel en el abordaje de la EA. El uso de inmunoglobulinas intravenosas para la EA parece constituir una línea emergente de investigación. No obstante, las inmunoglobulinas se han probado en otras enfermedades y su eficacia siempre ha sido muy

limitada, e igualmente el informe de EUnetHTA sobre el tema encuentra que, por el momento, no existe suficiente evidencia sobre la efectividad del uso intravenoso de inmunoglobulinas en la EA, y el DCL (1).

Encontramos en nuestra revisión que los estudios utilizan como medidas de resultados de eficacia escalas validadas para medir el estado cognitivo, funcional, o conductual del paciente, lo que constituyen aspectos clínicos de gran interés. Por otra parte, los estudios evalúan también las variaciones en las concentraciones de péptidos $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ en plasma y en LCR, así como los cambios morfológicos y funcionales a nivel cerebral. En este sentido, consideramos que tanto los resultados relacionados con los niveles de péptidos, como con las variaciones a nivel cerebral deben ser interpretados con cautela al tratarse de resultados intermedios. Tal como recoge la literatura científica, el uso de resultados intermedios conlleva el riesgo de aceptar como eficaz un tratamiento que sólo mejora el indicador, pero no la salud. De ahí el interés por la medida de resultados finales, directamente relacionados con la salud del paciente (71;72). Por otra parte, aunque los péptidos $A\beta$ se consideran un factor fundamental en la EA, no se conoce con exactitud el papel que juegan estos péptidos en la disfunción neuronal (57).

En relación con la eficacia de la plasmaféresis, los estudios incluidos en nuestra revisión apoyan el interés del tratamiento con plasmaféresis y reposición de albúmina al 5% en la EA leve y moderada, aun con resultados poco concluyentes. Consideramos que, además de la ausencia de datos cuantitativos, existen importantes limitaciones metodológicas en los estudios. El número de casos es pequeño, con pérdidas no justificadas, el régimen terapéutico varía, el seguimiento de los pacientes no siempre se define con exactitud y cambia según las medidas de resultado evaluadas. Encontramos resultados inconsistentes y no suficientemente explicados por los autores. En este sentido, la evaluación de los sesgos, calidad y síntesis de la evidencia realizada mediante el sistema GRADE muestra que los estudios incluidos en esta revisión tienen un riesgo de sesgo «muy serio» y la calidad de la evidencia que aportan es «muy baja». A todo ello, se une la existencia de conflicto de intereses de los autores recogida en las publicaciones. Los estudios responden a la estrategia clínica propuesta por Grifols para demostrar la eficacia y la seguridad del tratamiento de la aféresis terapéutica con albúmina humana al 5% (59;61), medicamento de uso hospitalario con nombre comercial Albutein 5%.

En relación con la seguridad del tratamiento, los estudios mantienen que la aféresis terapéutica presenta buena tolerancia y buen perfil de seguridad, con pocas complicaciones en los pacientes tratados. No obstante, al igual que en la evaluación de los resultados de eficacia, es necesario tener en cuenta las importantes limitaciones de los estudios. La plasmaféresis y la reposición de albúmina se considera un tratamiento con un buen nivel de

seguridad (58), pero sería necesario valorar mediante estudios bien diseñados la seguridad del tratamiento en los pacientes con EA. El informe de EUnetHTA sobre el uso de inmunoglobulinas a nivel intravenoso encuentra que no existe suficiente evidencia en relación a la seguridad de dicho tratamiento en la EA (1).

No hemos encontrado estudios de evaluación económica del tratamiento. No obstante, en este caso el aspecto económico no resulta relevante dado que no conocemos la eficacia y seguridad de la tecnología.

VII. Conclusiones

- En la realización de nuestro estudio hemos incluido información de un informe EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) siguiendo las recomendaciones sobre la importancia del uso a nivel nacional de los informes realizados por EUnetHTA con objeto de promover la calidad y la eficiencia en la evaluación de tecnologías sanitarias.
- El presente informe muestra que solo tres estudios evalúan el uso de la plasmaféresis usando reposición de albúmina al 5% como alternativa terapéutica para la enfermedad de Alzheimer.
- Los estudios encontrados presentan importantes limitaciones metodológicas. El sistema GRADE muestra que tienen un riesgo de sesgo muy alto y muy baja calidad.
- No existe todavía evidencia científica sobre la seguridad y la eficacia de la plasmaféresis como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ni tampoco se han encontrado estudios de evaluación económica.
- Consideramos que, a la vista de los resultados obtenidos, actualmente la plasmaféresis con reposición de albúmina al 5% no constituye una línea de investigación prioritaria en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

VIII. Tablas de evidencia

Tabla 1. Información general de los estudios				
Autor. Año.	Diseño	N	Sexo/ Edad	Variables de resultado y Seguimiento
Boada y col, 2009 Estudio piloto (proof of concept) y estudio de extensión	Serie de casos	10	Sexo: Hombres y mujeres	Estudio piloto: – MMSE y ADAS-Cog: inicio, 3, 6 y 12 meses tras período plasmaféresis. – Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂ en plasma: inicio, antes y después de cada plasmaféresis y 1 vez al mes durante los 6 meses de seguimiento. – Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂ en LCR: inicio del estudio, final del período de plasmaféresis y a los 3 y 6 meses después del mismo. – Evaluación morfológica cerebral: inicio, 3 y 6 meses tras período de plasmaféresis. – Evaluación funcional cerebral: inicio y 6 meses tras tratamiento.
		EA de leve a moderada. Tratados 7 6 (estudio de extensión)	Edad: 55-85 años	Visita de seguimiento 1 año después del inicio del estudio Estudio de extensión: 12 meses más
Boada y col, 2016 Ensayo en fase II	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y ciego.	N=39. Grupo estudio: 19 Grupo control: 20 Tratados: 17 del grupo de estudio y 20 del grupo control	Sexo: Hombres y mujeres Edad: 55-85 años	Período de tratamiento: de 21 semanas. Seguimiento: 6 meses Variables estudiadas: – MMSE y ADAS-Cog. – Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂ en plasma y LCR – Evaluación morfológica cerebral (RM) – Evaluación funcional cerebral (SPECT)

Tabla 2. Características del estudio y de los pacientes			
Autor. Año	Población	Diseño	Datos de la intervención
Boada y col, 2009 Estudio piloto (proof of concept) y estudio de extensión	Hombres y mujeres, de entre 55 y 85 años de edad, diagnosticados de EA media o moderada (según criterios NINCDS-ADRDA) y puntuación entre 20-24 del MMSE. Pacientes reclutados en un único centro español (Barcelona). Tratamiento estable con 10 gr de donepezil (6 meses) y RM o TAC, realizada en los 6 meses antes del estudio, sin hallazgos de lesiones cerebrovasculares. Todos los pacientes cumplían los criterios de demencia del DSM-IV y fueron diagnosticados según los criterios de probable y posible EA del NINCDS-ADRDA. Todos pasaron un examen clínico y neurológico completo y una evaluación neuropsicológica que incluía memoria, lenguaje, percepción y capacidad visuoespacial, y funciones ejecutivas. Se realizaron análisis bioquímicos, hematológicos, pruebas de coagulación y revisión de estudios previos de neuroimagen.	Serie de casos. Estudio abierto, de grupo único.	Plasmaféresis realizada extrayendo el volumen plasmático total del paciente y sustituyéndolo por el mismo volumen de Albúmina humana Grifols® 5%. – En el estudio piloto se incluyeron 10 pacientes y lo completaron 7: 3 recibieron 5 recambios plasmáticos (RP), 2 recibieron 4 RP, y 2 recibieron 3 RP en 3 semanas. La razón principal por la que no todos los pacientes se sometieron a los 6 RP fue por seguridad, en relación con los parámetros de hemostasia tras cada plasmaféresis y la presencia de anemia leve. – El estudio de extensión fue una réplica del piloto. Participaron 6 de los 7 pacientes que completaron el estudio piloto y 5 completaron el ciclo de 6 RP en 3 semanas. En el estudio de extensión, los parámetros biológicos se estudiaron con un nuevo ELISA con mayor concentración de péptido de referencia.

Autor. Año	Población	Diseño	Datos de la intervención
Boada y col, 2016 Ensayo en fase II	Hombres y mujeres, de entre 55 y 85 años de edad, diagnosticados de EA leve o moderada en tratamiento estable con inhibidores de la acetilcolinesterasa. Pacientes reclutados en 2 centros españoles y 2 americanos. <i>Los pacientes debían tener una puntuación entre 18-26 del MMSE y haber estado en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa al menos durante 3 meses. Además, debían disponer de una RM o TAC, realizados en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio, sin hallazgos de lesiones cerebrovasculares*.</i>	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y ciego.	— Grupo de estudio: se siguió el mismo método de plasmaféresis que en los estudios piloto y de extensión. — Grupo control: mismo programa de tratamiento, excepto las aféresis terapéuticas que fueron simuladas mediante la inserción de un catéter subcutáneo en la misma localización anatómica que en el grupo de estudio y a través de una vía central aparentemente conectada a la máquina de plasmaféresis. Ambos grupos recibieron aféresis terapéuticas, siguiendo 3 pautas de tratamiento diferentes: a) 2 aféresis terapéuticas a la semana, durante 3 semanas; b) una aféresis terapéutica a la semana, durante 6 semanas, y c) una aféresis terapéutica cada 2 semanas, durante 12 semanas.
* Lo escrito en azul y letra cursiva se ha recogido de la publicación de Boada y col., 2009.			

Tabla 3. Resultados de eficacia/efectividad (los autores no aportan datos cuantitativos)

Tabla 3. Resultados de eficacia/efectividad (los autores no aportan datos cuantitativos). Continuación						
Autor. Año	N	Seguimiento	Resultados primarios	Resultados secundarios		
				Niveles $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ en plasma	Niveles $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ en LCR	Estudios de neuroimagen
Boada y col, 2009 Estudio de extensión	N= 6 de los 7 pacientes que completaron el estudio piloto. Un total de 5 terminó el ciclo de 6 RP en 3 semanas. 1 paciente solo recibió 5 RP por problemas con el catéter central.	12 meses más que el estudio piloto	MMSE y ADAS-cog: En los dos test, se representa una línea con las puntuaciones reales de los pacientes tratados (cambios respecto al valor inicial) y otra línea con la evolución esperada con tratamiento estándar, obteniendo un espacio entre ambas considerado como «área de mejoría». Esta área se interpreta como el beneficio obtenido con el tratamiento estudiado.	$A\beta_{40}$: Y $A\beta_{42}$: claro patrón, consistente y reproducible, en forma de dientes de sierra más evidente para $A\beta_{40}$	$A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$: tendencia a permanecer estables e incluso, en el caso del péptido $A\beta_{42}$, tendencia al aumento.	La evaluación morfológica y la funcional mostraron una tendencia similar a la observada en el estudio piloto.
PRIMERA PUBLICACIÓN						

Tabla 3. Resultados de eficacia/efectividad (los autores no aportan datos cuantitativos), Continuación						
Autor. Año	N	Seguimiento	Resultados primarios		Resultados secundarios	
			Estado cognitivo	Niveles $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ en plasma	Niveles $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ en LCR	Estudios de neuroimagen
Boada y col, 2016 Ensayo en fase II	N= 39. Grupo estudio: 19. Grupo control: 20. <i>2 pacientes del grupo estudio abandonaron el ensayo tras 3 RP*: 1 familiar y 1 por decisión de los investigadores tras presentar afasia transitoria</i>	Tras un periodo de tratamiento de 21 semanas, ambos grupos se siguieron 6 meses	MMSE: los pacientes tratados puntuaron mejor que los controles tras los periodos de aféresis terapéutica, empeorando a los 12 meses de seguimiento (6 meses después de finalizar la última aféresis terapéutica). ADAS-Cog: los pacientes tratados puntuaron mejor que los controles tras los periodos de aféresis terapéutica, empeorando a los 12 meses de seguimiento (6 meses después de finalizar la última aféresis terapéutica).	— Niveles plasmáticos de $A\beta_{40}$: En el grupo tratado mostraron variaciones consistentes siguiendo un patrón oscilante en forma de dientes de sierra a lo largo de los 3 periodos de aféresis terapéutica (no así para $A\beta_{42}$). Después de los periodos de aféresis, los niveles de $A\beta_{40}$ regresaron a sus valores basales. Durante el periodo de tratamiento se observó que, después de cada aféresis terapéutica, los niveles en plasma de $A\beta_{40}$ aumentaban de forma considerable en comparación con los pacientes del grupo control. La movilización absoluta (cantidad de péptido movilizado por mililitro de plasma procesado en cada periodo) de $A\beta_{40}$ fue similar para el periodo de tratamiento con 2 aféresis terapéuticas por semana que para una aféresis terapéutica por semana. — Niveles plasmáticos de $A\beta_{42}$: mostraron variaciones en ambos grupos, pero el patrón global no fue tan claro como en los niveles de $A\beta_{40}$.	Niveles en LCR de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$: No mostraron diferencias entre ambos grupos.	Evaluación morfológica (RM): en los dos grupos el hipocampo sufrió una pérdida de volumen progresiva, encontrándose diferencias significativas a lo largo de la evolución del estudio. El volumen posterior del cíngulo y el volumen total cerebral no mostraron disminución significativa. Evaluación funcional (SPECT): en el grupo tratado se observó una tendencia a la estabilización del metabolismo cerebral inmediatamente después del periodo de tratamiento de máxima intensidad y un empeoramiento una vez finalizado el periodo de tratamiento. El grupo control mostró un empeoramiento progresivo a lo largo de todo el estudio.
* Lo escrito en azul y letra cursiva se ha recogido de la publicación de Boada y col., 2009.						

ENSAYO FASE II

IX. Referencias bibliográficas

- (1) Jefferson T, Cerbo M, Vicari N [eds.]. Use of Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease including Mild Cognitive Impairment [Core HTA], Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali; 2015. [cited 4 December 2016]. Available from: <http://mekat.thl.fi/htacore/ViewCover.aspx?id=267>.
- (2) Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2012;43(8):600-8.
- (3) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement* 2011;7:263-9.
- (4) Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: A review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28(11):1109-24.
- (5) Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: To what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc* 2008;56(8):1424-33.
- (6) Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002;360:1963-5.
- (7) Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimer Dement* 2012;8(1):14-21.
- (8) Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K. 4th Canadian consensus conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Can J Neurol Sci* 2012;39(6 Suppl 5): S1-S8.
- (9) Luck T, Lupp A, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: A systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29(2):164-75.
- (10) Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement* 2013;9(1):63-75. e2.
- (11) Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's Dement* 2013;9(1):1,11.e3.
- (12) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias [versión resumida]. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS n.º 2009/07.
- (13) Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di CA, Breteler MM *et al*. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based co-

- horts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000;54(11 Suppl 5): S4-S9.
- (14) Qiu C, De RD, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20(4):380-5.
 - (15) Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;15(4):463-71.
 - (16) Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14(1): E1-E26.
 - (17) De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F *et al.* Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol* 2009;9:55.
 - (18) Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(9):809-15.
 - (19) Casado I, Calatayud T. Epidemiología y factores de riesgo. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J, editores. *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones* 2009. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología n.º 8; 2009. p. 23-50.
 - (20) Molinuevo JL, Peña-Casanova J, Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones*. Barcelona: Sociedad Española de Neurología (SEN); 2009. Guía n.º 8.
 - (21) García FJ, Sánchez MA, Pérez A, Martín E, Marsal C, Rodríguez G *et al.* Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. *Estudio Toledo. Med Clin* 2001;116:401-7.
 - (22) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M *et al.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366(9503):2112-7.
 - (23) Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimer's Dis* 2007;12(1):11-22.
 - (24) Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 2008;264(1-2):63-72.
 - (25) Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(9):1206-9.
 - (26) Dementia. The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. London (United Kingdom): National Collaborating Centre for Mental Health. Social Care Institute for Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007. National Clinical Practice Guideline Number 42.
 - (27) Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM *et al.* Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology* 2007;28(4):224-34.

- (28) Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5(9):735-41.
- (29) Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M *et al*. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med* 2014;275(3):229-50.
- (30) Coley N, Andrieu S, Gardette V, Gillette-Guyonnet S, Sanz C, Vellas B *et al*. Dementia prevention: Methodological explanations for inconsistent results. *Epidemiol Rev* 2008;30:35-66.
- (31) Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I *et al*, on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:1236-48.
- (32) Rikkert MG, Tona KD, Janssen L, Burns A, Lobo A, Robert P *et al*. Validity, reliability, and feasibility of clinical staging scales in dementia: A systematic review. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement* 2011;26(5):357-65.
- (33) Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M. Longitudinal studies of cognitive, functional and behavioural change in patients with Alzheimer's disease. *Stat Med* 2000;19(11-12):1401-9.
- (34) Delva F, Auriacombe S, Letenneur L, Foubert-Samier A, Bredin A, Clementy A *et al*. Natural history of functional decline in Alzheimer's disease: A systematic review. *J Alzheimer's Dis* 2016;40(1):57-67.
- (35) Jicha GA, Carr SA. Conceptual evolution in Alzheimer's disease: Implications for understanding the clinical phenotype of progressive neurodegenerative disease. *J Alzheimer's Dis* 2016;19(1):253-72.
- (36) Lovheim H, Sandman PO, Karlsson S, Gustafson Y. Behavioral and psychological symptoms of dementia in relation to level of cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2008;20(4):777-89.
- (37) Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B. Natural history of alzheimer's disease and other dementias: Review of the literature in the light of the findings from the kungsholmen project. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(11):755-66.
- (38) Cortes F, Nourhashemi F, Guerin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S *et al*. Prognosis of alzheimer's disease today: A two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR study. *Alzheimer's Dement* 2008;4(1):22-9.
- (39) Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(4):252-65.
- (40) Guehne U, Luck T, Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mortality in individuals with mild cognitive impairment. results of the leipzig longitudinal study of the aged (LEILA75+). *Neuroepidemiology* 2007;29(3-4):226-34.
- (41) Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Evans DA. Biracial population study of mortality in mild cognitive impairment and alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009;66(6):767-72.

- (42) de Bruijn RF, Schrijvers EM, de Groot KA, Witteman JC, Hofman A, Franco OH, *et al.* The association between physical activity and dementia in an elderly population: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2013;28(3):277-83.
- (43) NICE technology appraisal guidance (TA 217) Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). 2011.
- (44) Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5(1):1-137.
- (45) Bravo-Lindoro A, Lord-Mendez-Jacome D, Medina-Macias M, Bejar-Ramirez Y, Sánchez-Guerrero S. Aféresis terapéutica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(Supl 2): S77-S80.
- (46) Restrepo C, Márquez E, Sanz M. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna. *Acta Médica Colombiana* 2009;34(1):23-31.
- (47) Sabath E, Denker B. Plasmapheresis. In: Maarten W Taal, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 2148-65.
- (48) Barrio V. Plasmaféresis. In: Elsevier España SL, editor. *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*. Barcelona: 2016. p. 339-45.
- (49) Barba Evia JR. Plasmaféresis y recambio plasmático. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014;61(3):163-74.
- (50) Kambic H, Nose K. Historical Perspective on Plasmapheresis. *Therapeutic Apheresis* 1997;1(1):83-108.
- (51) Schwab P, Fahey J. Treatment of Waldenstroms macroglobulinemia by plasmapheresis. *N Eng J Med* 1960;263(12):574-9.
- (52) Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis* 2016;31:149-62.
- (53) Stegmayr B, Wikdahl A. Access in Therapeutic Apheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2003;7(2):209-14.
- (54) Alba A, Rodríguez M, Díaz R. Aféresis. Libro de procedimientos normalizados. Hospital de Móstoles; 2014.
- (55) Conte P, Nicolas F, Adjou C, N'Guyen JM, Billaud E, Moreau P. Replacement fluids in plasmapheresis: cross-over comparative study. *Intensive Care Med* 1997;23:342-4.
- (56) Brecher M, Owen H, Bandarenko N. Alternatives to Albumin: Starch Replacement for Plasma Exchange. *J Clin Apheresis* 1997;12:146-53.
- (57) Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's disease. *Med Princ Pract* 2015;24(1):1-10.
- (58) Anaya F. [Therapeutic plasmapheresis and experience in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol* 2010;50 Suppl 5: S5-S8.

- (59) Boada M, Ramos-Fernandez E, Guivernau B, Muñoz FJ, Costa M, Ortiz AM, *et al.* Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante terapia combinada de aféresis terapéutica y hemoféresis con albúmina e inmunoglobulina intravenosa: fundamentos y aproximación terapéutica al estudio AMBAR (Alzheimer Management By Albumin Replacement). *Neurología* 2016;31(7):473-81.
- (60) Grimmer T, Riemenschneider M, Forstl H, Henriksen G, Klunk WE, Mathis CA *et al.* Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* 2009;65:92734.
- (61) Boada M, Ortiz P, Anaya F, Hernandez I, Muñoz J, Núñez L, *et al.* Amyloid-Targeted therapeutics in Alzheimer's disease: use of human albumin in plasma exchange as a novel approach for AB mobilization. *Drug News Perspect* 2009;22(6):325-39.
- (62) The GRADE working group. GRADE guidelines - best practices using the GRADE framework [Internet]; 2013 [citado mayo 2016]. Disponible en: http://www.gradeworkinggroup.org/publications/JCE_series.htm.
- (63) Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R *et al.* Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2016. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
- (64) Boada-Rovira M, López O, Núñez L, Ortiz P, Anaya F, Hernandez I, *et al.* A phase II study to evaluate the efficacy and safety of plasma replacement with 5% albumin in beta-amyloid peptide clearance in cerebrospinal fluid, and its effects in patients with mild-moderate Alzheimer's disease. 2014; 10 (supl): 274.
- (65) Boada-Rovira M. [Human Albumin Grifols 5% in plasmapheresis: a new therapy involving beta-amyloid mobilisation in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol* 2010;50 Suppl 5:S9-18.
- (66) Boada M, López O, Núñez L, Ortiz P, Anaya F, Hernández I, *et al.* A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Plasma Replacement with 5[percent] Albumin in Beta-amyloid Peptide Clearance in Cerebrospinal Fluid and Plasma, and its Clinical Effects in Patients with Mild-Moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 2015;84 (14 Supl P7):107.
- (67) Roca I, Cuberas-Borros G. [Neuroimaging in Alzheimer's disease: findings in plasmapheresis with albumin]. *Rev Neurol* 2010 Mar 16;50 Suppl 5:S19-S22.
- (68) European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). [citado Diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.eunetha.eu/>
- (69) Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
- (70) Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). [citado mayo 2016]. Disponible en: <http://www.ciberned.es>
- (71) Bucker HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature. XIX Applying clinical trials results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate endpoints. *JAMA* 1999;282:771-8.
- (72) Gervas J, Pérez M. El resultado intermedio como problema clínico y de salud pública. A propósito de la mortalidad por cerivastatina. *Med Clin (Barc)* 2002;119(7):254-9.

X. Anexos

Anexo I. Bases de datos y estrategias de búsquedas

PUBMED	
Búsqueda	N.º Citas
((«plasmapheresis»[MeSH Terms] OR «plasmapheresis»[All Fields]) AND («therapy»[Subheading] OR «therapy»[All Fields] OR «treatment»[All Fields] OR «therapeutics»[MeSH Terms] OR «therapeutics»[All Fields])) AND ((«alzheimer disease»[MeSH Terms] OR («alzheimer»[All Fields] AND «disease»[All Fields]) OR «alzheimer disease»[All Fields] OR «alzheimer»[All Fields]) OR («mild cognitive impairment»[MeSH Terms] OR («mild»[All Fields] AND «cognitive»[All Fields] AND «impairment»[All Fields]) OR «mild cognitive impairment»[All Fields]) OR («dementia»[MeSH Terms] OR «dementia»[All Fields]))	30

EMBASE	
Búsqueda	N.º Citas
#1 'plasmapheresis'/exp	
#2 'alzheimer disease'/exp or 'dementia'/exp or 'mild cognitive impairment'	
#3 #1 AND #2	
#4 #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	94

NICE	
Búsqueda	N.º Citas
(Plasmapheresis AND (Alzheimer OR dementia OR Mild cognitive impairment))	0

CRD (DARE, NHSEED, HTA)	
Búsqueda	N.º Citas
1. Plasmapheresis	26
2. Alzheimer OR dementia OR Mild cognitive impairment	1.121
3. 1 AND 2	1

COCHRANE PLUS (CENTRAL, DARE, NHSEED, HTA, CMR, OCHRANE)	
Búsqueda	N.º Citas
1. Plasmapheresis	451
2. Alzheimer OR dementia OR Mild cognitive impairment	14.596
3. 1 AND 2	8

WEB OF SCIENCE	
Búsqueda	N.º Citas
1. Plasmapheresis	16.688
2. Alzheimer OR dementia OR Mild cognitive impairment	453.922
3. 1 AND 2	42

LILACS	
Búsqueda	N.º Citas
1. Plasmapheresis	10.878
2. Alzheimer OR dementia OR Mild cognitive impairment	243.998
3. 1 AND 2	44

ICTRP (OMS)	
Búsqueda	N.º Citas
Plasmapheresis AND Alzheimer	2

CLINICALTRIALS. GOV	
Búsqueda	N.º Citas
Plasmapheresis AND Alzheimer	2

Anexo II. Calidad de la evidencia y grado de recomendación

GRADE: Significado de los niveles de calidad de la evidencia.	
Calidad de la evidencia	Definición
Alta	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias substanciales.
Baja	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser substancialmente diferente al efecto real.
Muy baja	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea substancialmente diferente al efecto real.

GRADE: Jerarquía de las variables relevantes	
1 - 3. NO IMPORTANTE	No relevante en la toma de decisiones, de menor importancia para los pacientes.
4 - 6. IMPORTANTE	Relevante pero no decisiva para la toma de decisiones.
7 - 9. CRUCIAL	Variable de resultado decisiva para la toma de decisiones

Anexo III. Formulario de recogida de datos

A. Estudio piloto y de extensión

Información general	
Título	Amyloid-targeted therapeutics in Alzheimer's: use of human albumin in plasma Exchange as a novel approach for Aβ mobilization
Referencia	Drug News Perspect, 2009; 22(6):325-39
Fecha cumplimentación	Mayo/ 2016
Persona que extrae los datos	Mar Polo y Guillermo Y. Ordoñez
Contacto del autor del estudio	M. Boada. mboada@fundacioace.com
Tipo de publicación	Artículo
Comentario: Esta publicación recoge información de los 3 estudios realizados hasta el momento sobre el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante un proceso de plasmaféresis con Albúmina Humana Grifols® 5%: 1) estudio piloto (proof o concept), 2) estudio de extensión y 3) ensayo clínico en fase II. La información del estudio recogida en este formulario corresponde a los estudios piloto y de extensión. La información del ensayo clínico fase II se recoge en formulario independiente con datos obtenidos de otra publicación posterior.	

1. Características de los estudios incluidos

1.1. Metodología	
	Descripción como se indica en el artículo
Objetivo del estudio	Evaluar si la Albúmina Humana Grifols® 5% es capaz de movilizar el péptido Aβ plasmático cuando se utiliza un proceso de recambio plasmático (RP) terapéutico en una secuencia de 2 plasmaféresis por semana durante 3 semanas (6 RP en total). Como objetivo secundario se evaluó, además, un posible cambio en el estado cognitivo de los pacientes mediante evaluaciones neuropsicológicas. El estudio de extensión se realizó con el mismo objetivo y fue una réplica del piloto con respecto al número y a los procedimientos de plasmaféresis, punciones lumbares, evaluaciones cognitivas y de neuroimagen, durante 12 meses más.

1.1. Metodología		
Diseño	Serie de casos. Estudio abierto, de grupo único.	
Fecha de inicio	No se describe	
Fecha final	No se describe	
Duración del estudio	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Aprobación ética	☒ ☐ ☐ Sí No No claro	
Comentario: El estudio fue aprobado por el Comité de ética local y del Ministerio Español de Sanidad.		

1.2. Participantes		
	Descripción	
Descripción de la población	Pacientes que cumplían los criterios de demencia del DSM-IV y diagnosticados según los criterios de probable y posible EA del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Hombres y mujeres de entre 55 y 85 años, diagnosticados de EA leve o moderada y puntuación entre 20-24 del Mini-Mental State Examination (MMSE). Además, los pacientes debían estar en tratamiento estable con 10 mg de donepezil (6 meses) y disponer de una RM o TAC, realizada en los 6 meses antes del estudio, sin hallazgos de lesiones cerebrovasculares. Todos los sujetos pasaron un examen clínico y neurológico completo y una evaluación neuropsicológica. También se les realizaron análisis bioquímicos, hematológicos y pruebas de coagulación.	
Lugar de realización	Fundació ACE, Instituto Català de Neurociències Aplicades. Barcelona, España.	
Criterios de inclusión	No explícitos.	
Criterios de exclusión	No se describen.	
Método de reclutamiento	No se describe.	
Consentimiento informado	☒ ☐ ☐ Sí No No claro	
N.º de pacientes	Estudio piloto: 10 Estudio de extensión: 6 de los 7 pacientes que completaron el estudio piloto.	
Igualdad de base en los grupos de tratamiento	No aplicable.	

1.2. Participantes	
Pérdidas y exclusiones	Estudio piloto: se perdieron 3 pacientes de los que no se describe la razón de la pérdida (recibieron tratamiento 7/10 pacientes incluidos inicialmente). Estudio de extensión: se perdió 1 paciente del que no se describe la razón de la pérdida. De los 6 pacientes restantes, 1 paciente no terminó el tratamiento y recibió 5 de los 6 RP previstos, interrumpiéndose el tratamiento por problemas con el catéter central.
Edad	Entre 55 y 85 años.
Sexo	Hombres y mujeres (porcentaje no explícito).
Gravedad de la enfermedad	EA leve a moderada.
Co-morbididades	No se describe.
Otros factores sociodemográficos relevantes	No se describen.
Comentario:	

1.3. Grupo Intervención	
	Descripción como se indica en el estudio
Nombre del grupo	No se describe.
N.º pacientes	Estudio piloto: 10 pacientes en un único grupo Estudio de extensión: 6 de los 7 pacientes que terminaron el estudio piloto.
Justificación	La EA se caracteriza, entre otros aspectos, por el depósito de placas de proteínas beta-amiloide (Aβ) y neuritas distróficas en la neocorteza cerebral, y de ovillos neurofibrilares intraneuronales sobre todo en el lóbulo temporal medial. Se considera que el desequilibrio entre la producción y eliminación de Aβ, su agregación, depósito y acumulación en exceso, puede ser uno de los factores desencadenantes de la enfermedad. Se ha descrito que la mayor parte del péptido Aβ plasmático está unido a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina (90%), existiendo un equilibrio entre el Aβ periférico y el cerebral. Por otra parte, el aumento de los niveles de Aβ plasmáticos en comparación con los niveles en LCR, se correlaciona con el deterioro cognitivo y el diagnóstico de EA. En base a estas observaciones, sería posible que al eliminar el péptido Aβ del plasma y alterar la dinámica descrita mediante Albúmina humana Grifols 5%, se podrían reducir los niveles de Aβ en sangre, ya que se arrastraría parte del depósito en el compartimento central, que a su vez propiciaría en aclaramiento.

1.3. Grupo Intervención	
Descripción	Plasmaféresis: se realizó extrayendo el volumen plasmático total del paciente y sustituyéndolo por el mismo volumen de Albúmina humana Grifols® 5%, con concentración de albúmina similar a la plasmática. Los RP se realizaron preferentemente mediante una vía central de doble luz, pero también se permitió el acceso periférico. Después de cada plasmaféresis, y antes del alta del paciente, se analizó el hemograma, los niveles de calcio, el tiempo de tromboplastina parcial activado, el tiempo de protrombina y el fibrinógeno.
Duración del tratamiento	Estudio piloto: 3 semanas. Estudio de extensión: otras 3 semanas
Pautas de administración	Estudio piloto: de los 7 pacientes participantes 3 recibieron 5 RP; 2 recibieron 4 RP; y 2 recibieron 3 RP, durante un periodo de 3 semanas. La razón por la que no todos los pacientes se sometieron a los seis recambios plasmáticos fue por seguridad. Estudio de extensión: 5 pacientes completaron el ciclo de 6 RP en 3 semanas en régimen ambulatorio.
Distribución	No se describe.
Proveedores del tratamiento	Grifols.
Co-intervenciones	No se describe.
Información económica	No se describe.
Recursos necesarios	No se describe.
Comentario:	

2. Resultados de eficacia

2.1. Resultado 1	
	Descripción como se indica en el artículo
Nombre del resultado	Evaluación del estado cognitivo mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE).
Tiempo de seguimiento	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: al inicio, a los 3, 6 y 12 meses después del periodo de plasmaféresis. Se programó una visita de seguimiento 1 año después de la inclusión en el estudio. Estudio de extensión: 12 meses más.
Definición de resultados	Estado cognitivo medido con MMSE.
Persona que recoge los resultados	No se describe.
Unidad de medida	MMSE.

2.1. Resultado 1		
Escalas: límite superior e inferior	Las establecidas en el MMSE.	
¿La herramienta se ha validado?	☒ ☐ ☐ Sí No No claro	
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.2. Resultado 2		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Evaluación del estado cognitivo mediante la Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog)	
Tiempo de seguimiento	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: al inicio, a los 3, 6 y 12 meses después del periodo de plasmaféresis. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Definición de resultados	Estado cognitivo medido con ADAS-Cog.	
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	Escala de puntuación.	
Escalas: límite superior e inferior	Las establecidas en ADAS-Cog.	
¿La herramienta se ha validado?	☒ ☐ ☐ Sí No No claro	
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.3. Resultado 3		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Niveles plasmáticos de péptido A β ₄₀ y A β ₄₂ .	
Tiempo de seguimiento	Estudio piloto: 6 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: al inicio, antes y después de cada plasmaféresis y una vez al mes durante los 6 meses de seguimiento. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Definición de resultados	Nivel de los péptidos en plasma.	

2.3. Resultado 3		
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	pg/ml	
Escalas: límite superior e inferior	No se describe.	
¿La herramienta se ha validado?	☐ Sí ☒ No ☐ No claro	Estudio piloto: la determinación de los niveles plasmáticos se realizó mediante una técnica ELISA-β-amiloide comercializada originalmente para determinaciones en LCR (no se disponía un ensayo ELISA validado par plasma). Estudio de extensión: la determinación se realizó con una nueva técnica ELISA con mayor concentración del péptido de referencia.
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.4. Resultado 4		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Niveles de péptido A β_{40} y A β_{42} en LCR.	
Tiempo de seguimiento	Estudio piloto: 6 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: inicio del estudio, al finalizar el periodo de plasmaféresis, a los 3 y a los 6 meses después del periodo de plasmaféresis. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Definición de resultados	Nivel de los péptidos en LCR.	
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	pg/ml.	
Escalas: límite superior e inferior	No se describe.	
¿La herramienta se ha validado?	☐ Sí ☐ No ☒ No claro	

2.4. Resultado 4	
	Descripción como se indica en el artículo
Tratamiento de las pérdidas	No.
Potencia	No se describe.

2.5. Resultado 5	
	Descripción como se indica en el artículo
Nombre del resultado	Evaluación morfológica mediante técnicas de neuroimagen.
Tiempo de seguimiento	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: al inicio, a los 3 y 6 meses después del periodo de plasmaféresis. Estudio de extensión: 12 meses más.
Definición de resultados	Cambios en el volumen del hipocampo, el giro cingulado y otras áreas de interés.
Persona que recoge los resultados	No se describe.
Unidad de medida	No se describe.
Escalas: límite superior e inferior	No aplicable.
¿La herramienta se ha validado?	☐ Sí ☐ No ☒ No claro Resonancia magnética cerebral.
Tratamiento de las pérdidas	No.
Potencia	No se describe.

2.6. Resultado 6	
	Descripción como se indica en el artículo
Nombre del resultado	Evaluación funcional mediante técnicas de neuroimagen.
Tiempo de seguimiento	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.

2.6. Resultado 6		
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: al inicio y a los 6 meses del periodo de plasmaféresis. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Definición de resultados	Cambios en la perfusión cerebral.	
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	No se describe.	
Escalas: límite superior e inferior	No aplicable.	
¿La herramienta se ha validado?	☐ Sí ☐ No ☒ No claro	Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

3. Otros

Fuentes de financiación del estudio	Instituto Grifols S. A.
Posible conflicto de intereses	2 autores son empleados del sponsor del estudio, el resto declaran no tener conflicto de interés relevante.
Comentario:	

4. Resultados de seguridad

En los estudios no se describe la evaluación de la seguridad y tolerancia de la intervención de estudio.

No obstante, los autores concluyen que el tratamiento mediante plasmaféresis con Albúmina Humana Grifols 5% a través de un régimen terapéutico, en pacientes con EA muestra una buena tolerancia y seguridad.

5. Evaluación del riesgo de sesgos

Dominio	Riesgo de sesgo			Apoyo para la valoración
	Bajo	Alto	No claro	
Aleatorización (<i>sesgo de selección</i>)	☐	☒	☐	No hay aleatorización.
Ocultación de la asignación (<i>sesgo de selección</i>)	☐	☒	☐	No se realiza.
Cegamiento de los participantes y del personal (<i>sesgo de realización</i>)	☐	☒	☐	No.
Cegamiento de la evaluación de los resultados (<i>sesgo de realización</i>)	☐	☒	☐	No.
Tratamiento de los datos de resultados incompletos (<i>sesgo de desgaste</i>)	☐	☒	☐	
Sesgo de publicación (<i>sesgo de notificación</i>)	☐	☒	☐	
Otros sesgos	☐	☐	☐	
Comentario:				

6. Datos y análisis

6.1. Resultado 1: Evaluación del estado cognitivo mediante el MMSE	
	Descripción como se indica en el artículo
Comparación	Serie de casos de grupo único.
Resultado	Estudio piloto: Se informa de una clara tendencia a la estabilización cognitiva de los pacientes a los 12 meses de seguimiento. No se aportan datos numéricos. Estudio de extensión: se obtiene un «área de mejoría» que se interpreta como el beneficio obtenido con el tratamiento. No se aportan datos numéricos.
Subgrupo	No se describe.

6.1. Resultado 1: Evaluación del estado cognitivo mediante el MMSE				
	Descripción como se indica en el artículo			
Tiempo de seguimiento y puntos de corte	Estudio piloto: inicio, a los 3, 6 y 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.			
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.			
Número de participantes (con datos)	Estudio piloto: 7. Estudio de extensión: 5.			
Número de participantes perdidos	Estudio piloto: 3. Estudio de extensión: 1 inicialmente y 1 que no terminó el tratamiento.			
Motivos de las pérdidas	Estudio piloto: no se describe. Estudio de extensión: el paciente perdido al inicio no se describe motivo de la pérdida. El paciente que no terminó el tratamiento fue por problemas con el catéter central.			
	Pre-intervención		Post-intervención	
Número de puntos de corte (con datos)	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Valor medio	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Unidad de análisis	MMSE.			
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos	Valores medios.			
¿Se requiere re-análisis?	☐ ☐ ☒ Sí No No claro			
Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐ Sí No No claro			
Resultados de cada punto de corte	No se describen.			
¿Lectura desde la figura?	☐ ☒ Sí No			
Resultados reanalizados	Cambio en el nivel	SE	Cambio en la pendiente	SE
	No se describe.		No se describe.	
Comentario:				

6.2. Resultado 2: Evaluación del estado cognitivo mediante el ADAS-Cog		
	Descripción como se indica en el artículo	
Comparación	Serie de casos de grupo único.	
Resultado	No se aportan datos numéricos. Estudio piloto: Se informa de una clara tendencia a la estabilización cognitiva de los pacientes a los 12 meses de seguimiento. Estudio de extensión: se obtiene un «área de mejora» que se interpreta como el beneficio obtenido con el tratamiento.	
Subgrupo	No se describe.	
Tiempo de seguimiento y puntos de corte	Estudio piloto: inicio, a los 3, 6 y 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Número de participantes (con datos)	Estudio piloto: 7. Estudio de extensión: 5.	
Número de participantes perdidos	Estudio piloto: 3. Estudio de extensión: 1 inicialmente y 1 que no terminó el tratamiento.	
Motivos de las pérdidas	Estudio piloto: no se describe. Estudio de extensión: el paciente perdido al inicio no se describe motivo de la pérdida. El paciente que no terminó el tratamiento fue por problemas con el catéter central.	
	Pre-intervención	Post-intervención
Número de puntos de corte (con datos)	No aporta datos numéricos.	No aporta datos numéricos.
Valor medio	No aporta datos numéricos.	No aporta datos numéricos.
Otros resultados recogidos	No se describe.	
Unidad de análisis	ADAS-Cog.	
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos	Valores medios.	
¿Se requiere re-análisis?	☐ Sí ☐ No ☒ No claro	
Posibilidad de re-análisis?	☐ Sí ☒ No ☐ No claro	

6.2. Resultado 2: Evaluación del estado cognitivo mediante el ADAS-Cog				
	Descripción como se indica en el artículo			
Resultados de cada punto de corte	No se describe			
¿Lectura desde la figura?	☐ Sí	☒ No		
Resultados reanalizados	Cambio en el nivel	SE	Cambio en la pendiente	SE
	No se describe.		No se describe.	
Comentario:				

6.3. Resultado 3: Niveles plasmáticos de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂	
	Descripción como se indica en el artículo
Comparación	Serie de casos de grupo único.
Resultado	Sin datos numéricos. Estudio piloto: Para el péptido Aβ₄₀ no existe patrón de comportamiento aunque hay una ligera variación en el periodo de RP. Para el péptido Aβ₄₂ no existe patrón de comportamiento. Los autores atribuyen este resultado a no disponer de una prueba de ELISA fiable para la determinación de Aβ en plasma. Estudio de extensión: se observa un claro patrón en forma de dientes de sierra más evidente para Aβ₄₀. La presencia de un patrón regular, consistente y reproducible en relación a cada plasmaféresis, fue un dato confirmativo de la movilización del péptido.
Subgrupo	No se describe.
Tiempo de seguimiento y puntos de corte	Estudio piloto: 6 meses. Puntos de corte: inicio, antes y después de cada plasmaféresis y una vez al mes durante 6 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: 6 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.
Número de participantes (con datos)	Estudio piloto: 7. Estudio de extensión: 5.
Número de participantes perdidos	Estudio piloto: 3. Estudio de extensión: 1 inicialmente y 1 que no terminó el tratamiento.

6.3. Resultado 3: Niveles plasmáticos de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂				
	Descripción como se indica en el artículo			
Motivos de las pérdidas	Estudio piloto: no se describe. Estudio de extensión: el paciente perdido al inicio no se describe motivo de la pérdida. El paciente que no terminó el tratamiento fue por problemas con el catéter central.			
	Pre-intervención		Post-intervención	
Número de puntos de corte (con datos)	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Valor medio	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Unidad de análisis	Niveles plasmáticos de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂ .			
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos	Valores medios.			
¿Se requiere re-análisis?	☐ ☐ ☒ Sí No No claro			
Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐ Sí No No claro			
Resultados de cada punto de corte	No se describe.			
¿Lectura desde la figura?	☐ ☒ Sí No			
Resultados reanalizados	Cambio en el nivel	SE	Cambio en la pendiente	SE
	No se describe.		No se describe.	
Comentario:				

6.4. Resultado 4: Niveles de péptido A β ₄₀ y A β ₄₂ en LCR		
	Descripción como se indica en el artículo	
Comparación	Serie de casos de grupo único.	
Resultado	Sin datos numéricos. Estudio piloto: los péptidos Aβ₄₀ y Aβ₄₂ siguen una cinética similar, con disminución en el periodo de RP, seguido de un aumento tras dicho periodo, volviendo a niveles basales a los 6 meses de seguimiento. Estudio de extensión: los niveles no mostraron variación, sino más bien una tendencia a permanecer estables e incluso a aumentar en el caso de Aβ₄₂.	
Subgrupo	No se describe.	
Tiempo de seguimiento y puntos de corte	Estudio piloto: 6 meses. Puntos de corte: inicio, al finalizar el periodo de plasmaféresis, a los 3 y los 6 meses después del tratamiento. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: 6 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.	
Número de participantes (con datos)	Estudio piloto: 7. Estudio de extensión: 5.	
Número de participantes perdidos	Estudio piloto: 3. Estudio de extensión: 1 inicialmente y 1 que no terminó el tratamiento.	
Motivos de las pérdidas	Estudio piloto: no se describe. Estudio de extensión: el paciente perdido al inicio no se describe motivo de la pérdida. El paciente que no terminó el tratamiento fue por problemas con el catéter central.	
	Pre-intervención	Post-intervención
Número de puntos de corte (con datos)	No aporta datos numéricos.	No aporta datos numéricos.
Valor medio	No aporta datos numéricos.	No aporta datos numéricos.
Otros resultados recogidos	No se describe.	
Unidad de análisis	Niveles en LCR de péptido A β ₄₀ y A β ₄₂ .	
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos	Valores medios.	
¿Se requiere re-análisis?	☐ Sí ☐ No ☒ No claro	

6.4. Resultado 4: Niveles de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂ en LCR				
	Descripción como se indica en el artículo			
Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐			
	Sí No No claro			
Resultados de cada punto de corte	No se describe.			
¿Lectura desde la figura?	☐ ☒			
	Sí No			
Resultados reanalizados	Cambio en el nivel	SE	Cambio en la pendiente	SE
	No se describe.		No se describe.	
Comentario:				

6.5. Resultado 5: Evaluación morfológica mediante técnicas de neuroimagen	
	Descripción como se indica en el artículo
Comparación	Serie de casos de grupo único.
Resultado	Sin datos numéricos. Estudio piloto: El volumen del hipocampo mostró un incremento no significativo progresivo en el tiempo. En la región del cíngulo posterior y giro frontal medio, no se observó un patrón claro. Estudio de extensión: tendencia similar a la observada en el estudio piloto.
Subgrupo	No se describe.
Tiempo de seguimiento y puntos de corte	Estudio piloto: inicio, a los 3 y 6 meses después del periodo de plasmaféresis. Estudio de extensión: 12 meses más.
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.
Número de participantes (con datos)	Estudio piloto: 7. Estudio de extensión: 5.
Número de participantes perdidos	Estudio piloto: 3. Estudio de extensión: 1 inicialmente y 1 que no terminó el tratamiento.
Motivos de las pérdidas	Estudio piloto: no se describe. Estudio de extensión: el paciente perdido al inicio no se describe motivo de la pérdida. El paciente que no terminó el tratamiento fue por problemas con el catéter central.

6.5. Resultado 5: Evaluación morfológica mediante técnicas de neuroimagen				
	Descripción como se indica en el artículo			
	Pre-intervención		Post-intervención	
Número de puntos de corte (con datos)	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Valor medio	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Unidad de análisis	Evaluación morfológica mediante resonancia magnética cerebral.			
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos	No se describe.			
¿Se requiere re-análisis?	☐	☐	☒	
	Sí	No	No claro	
Posibilidad de re-análisis?	☐	☒	☐	
	Sí	No	No claro	
Resultados de cada punto de corte	No se describe			
¿Lectura desde la figura?	☐	☒		
	Sí	No		
Resultados reanalizados	Cambio en el nivel	SE	Cambio en la pendiente	SE
	No se describe.		No se describe.	
Comentario:				

6.6. Resultado 6: Evaluación funcional mediante técnicas de neuroimagen				
	Descripción como se indica en el artículo			
Comparación	Serie de casos de grupo único.			
Resultado	Sin datos numéricos. Estudio piloto: 6 pacientes mostraron aumento significativo de perfusión en las áreas temporal y frontal. A los 6 meses, importante aumento de la perfusión tanto en el área frontal como en la temporal. Estudio de extensión: tendencia similar a la observada en el estudio piloto.			
Subgrupo	No se describe.			

6.6. Resultado 6: Evaluación funcional mediante técnicas de neuroimagen				
	Descripción como se indica en el artículo			
Tiempo de seguimiento y puntos de corte	Estudio piloto: inicio y a los 6 meses del periodo de plasmaféresis. Estudio de extensión: 12 meses más.			
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	Estudio piloto: 12 meses. Estudio de extensión: 12 meses más.			
Número de participantes (con datos)	Estudio piloto: 7. Estudio de extensión: 5.			
Número de participantes perdidos	Estudio piloto: 3. Estudio de extensión: 1 inicialmente y 1 que no terminó el tratamiento.			
Motivos de las pérdidas	Estudio piloto: no se describe. Estudio de extensión: el paciente perdido al inicio no se describe motivo de la pérdida. El paciente que no terminó el tratamiento fue por problemas con el catéter central.			
	Pre-intervención		Post-intervención	
Número de puntos de corte (con datos)	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Valor medio	No aporta datos numéricos.		No aporta datos numéricos.	
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Unidad de análisis	Evaluación funcional mediante SPECT para evaluar cambios en la perfusión cerebral.			
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos	No se describe			
¿Se requiere re-análisis?	☐ ☐ ☒			
	Sí	No	No claro	
Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐			
	Sí	No	No claro	
Resultados de cada punto de corte	No se describe			
¿Lectura desde la figura?	☐ ☒			
	Sí	No		
Resultados reanalizados	Cambio en el nivel	SE	Cambio en la pendiente	SE
	No se describe.		No se describe.	
Comentario:				

FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

B. ENSAYO FASE II

Información general	
Título	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante terapia combinada de aféresis terapéutica y hemoféresis con albúmina e inmunoglobulina intravenosa: fundamentos y aproximación terapéutica al estudio AMBAR (Alzheimer management by albumin replacement).
Referencia	Neurología, 2016; 31(7):473-81
Fecha cumplimentación	Mayo/ 2016
Persona que extrae los datos	Mar Polo y Guillermo Y. Ordoñez
Contacto del autor del estudio	M. Boada. mboada@fundacioace.com
Tipo de publicación	Artículo
Comentario: Se ha extraído de este artículo únicamente la información necesaria para cumplimentar el formulario de recogida de datos referente al ensayo clínico en fase II realizado en pacientes con Alzheimer y tratados mediante un proceso de plasmaféresis con Albúmina Humana Grifols® 5%. <i>El texto cumplimentado en azul y letra cursiva corresponde a datos extraídos del artículo de Boada 2009 que presenta un análisis intermedio de resultados de los primeros 29 pacientes reclutados en España (27 pacientes completaron el estudio intermedio).</i>	

1. Características de los estudios incluidos

1.1. Metodología	
	Descripción como se indica en el artículo
Objetivo del estudio	Evaluar si la aféresis terapéutica con Albutein® 5% es capaz de modificar la concentración de Aβ₄₀ y Aβ₄₂ en el plasma y LCR en el grupo tratado entre la visita inicial y la última. Como objetivo secundario se planteó conseguir la estabilidad o la mejoría de las capacidades cognitivas. Otros objetivos fueron valorar los cambios estructurales y funcionales en la neuroimagen mediante RM y tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT), así como valorar la seguridad del tratamiento.

1.1. Metodología		
	Descripción como se indica en el artículo	
Diseño	Estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego y controlado.	
Fecha de inicio	No se describe.	
Fecha final	No se describe.	
Duración del estudio	1 año.	
Aprobación ética	☒ ☐ ☐ <i>Sí</i> No No claro	<i>Comité de ética local y Ministerio de Sanidad español.</i>
Comentario:		

1.2. Participantes		
	Descripción	
Descripción de la población	Hombres y mujeres, de entre 55 y 85 años de edad, con EA leve o moderada en tratamiento estable con inhibidores de la acetilcolinesterasa. <i>Los pacientes debían tener una puntuación entre 18-26 del MMSE y el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa debía de ser al menos durante 3 meses. Además, deben disponer de una RM o TAC, realizado en los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio, sin hallazgos de lesiones cerebrovasculares*.</i>	
Lugar de realización	Dos hospitales de España y 2 de EEUU. <i>– Centro Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades. Barcelona, España.</i> <i>– Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España.</i> <i>– Howard University Hospital, Washington D. C, EEUU.</i> <i>– Mild-Atlantic Geriatric Associates, Manchester, NJ, EEUU.</i>	
Criterios de inclusión	No explícitos.	
Criterios de exclusión	No se describe.	
Método de reclutamiento	No se describe.	
Consentimiento informado	☒ ☐ ☐ <i>Sí*</i> No No claro	<i>Dato recogido de Boada, 2009.</i>
N.º de pacientes aleatorizados	Pacientes aleatorizados en 2 brazos (1:1): el tratado o brazo activo (19 individuos), y el control o «sham» (20 individuos).	
Igualdad de base en los grupos de tratamiento	<i>Similar en cuanto a los niveles plasmáticos y en LCR de $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$</i>	
Pérdidas y exclusiones	<i>1 paciente se retiró del estudio por decisión familiar y otro por una afasia transitoria.</i>	

1.2. Participantes	
	Descripción
Edad	Entre 55-85 años.
Sexo	Hombres y mujeres (porcentaje no explícito).
Gravedad de la enfermedad	EA leve y moderada.
Co-morbididades	No se describe.
Otros factores sociodemográficos relevantes	No se describe.
Comentario: <i>Para la inclusión de los pacientes se siguieron los procedimientos normativos y legales vigentes para España y se presentó a la Food and Drug Administration.</i>	

1.3. Grupos Intervención	
	Descripción como se indica en el estudio
Nombre del grupo	Grupo tratamiento.
N.º pacientes aleatorizados a los grupos	– Grupo activo: 19 individuos. – Grupo control o sham: 20 individuos.
Justificación	<i>La EA se caracteriza, entre otros aspectos, por el depósito de placas de proteínas beta-amiloide (Aβ) y neuritis distróficas en la neocorteza cerebral, y de ovillos neurofibrilares intraneuronales sobre todo en el lóbulo temporal medial. Se considera que el desequilibrio entre la producción y eliminación de Aβ, su agregación, depósito y acumulación en exceso, puede ser uno de los factores desencadenantes de la enfermedad. Se ha descrito que la mayor parte del péptido Aβ plasmático está unido a proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina (90%), existiendo un equilibrio entre el Aβ periférico y el cerebral. Por otra parte, el aumento de los niveles de Aβ plasmáticos en comparación con los niveles en LCR, se correlaciona con el deterioro cognitivo y el diagnóstico de EA.</i> <i>En base a estas observaciones, sería posible que al eliminar el péptido Aβ del plasma y alterar la dinámica descrita mediante Albúmina humana Grifols® 5%, se podrían reducir los niveles de Aβ en sangre, ya que se arrastraría parte del depósito en el compartimento central, que a su vez propiciaría en aclaramiento.</i>

1.3. Grupos Intervención	
	Descripción como se indica en el estudio
Descripción	– <i>Grupo tratamiento: Plasmaféresis: extracción del volumen plasmático total del paciente y sustitución por el mismo volumen de Albúmina humana Grifols® 5%, con concentración de albúmina similar a la plasmática. Los RP se realizaron preferentemente mediante una vía central de doble luz, pero también se permitió el acceso periférico. Después de cada plasmaféresis, y antes del alta del paciente, se analizó el hemograma, los niveles de calcio, el tiempo de tromboplastina parcial activado, el tiempo de protrombina y el fibrinógeno.</i> – <i>Grupo control: Plasmaféresis simulada mediante la inserción de un catéter subcutáneo en la misma localización anatómica que en el grupo de tratamiento y, a través de una vía central simulada se conectaron aparentemente a la máquina de plasmaféresis, que funciona de la misma forma que el procedimiento real de tratamiento mediante la difusión de un líquido de color sanguíneo, en un circuito cerrado, sin intercambio plasmático ni de albúmina. Este proceso se probó varias veces hasta que los investigadores consensuaron que sólo un experto podría darse cuenta de que el procedimiento no era real.</i>
Duración del tratamiento	21 semanas.
Pautas de administración	El grupo control siguió el mismo programa de tratamiento, excepto para las aféresis terapéuticas, que fueron simuladas. Ambos grupos recibieron un máximo de 18 aféresis terapéuticas, siguiendo 3 pautas de tratamiento diferentes: a) 2 aféresis terapéuticas a la semana, durante 3 semanas; b) una aféresis terapéutica a la semana, durante 6 semanas, y c) una aféresis terapéutica cada 2 semanas, durante 12 semanas.
Distribución	
Proveedores del tratamiento	Grifols.
Co-intervenciones	No describe.
Información económica	No describe.
Recursos necesarios	No se describe.
Comentario:	

2. Resultados de eficacia

2.1. Resultado 1		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Evaluación del estado cognitivo mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE).	
Tiempo de seguimiento	Ambos grupos se siguieron 6 meses.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	No está claro.	
Definición de resultados	Estado cognitivo medido con MMSE.	
Persona que recoge los resultados	<i>Neuropsicólogos independientes, no relacionados con el estudio y sin conocimiento del tratamiento asignado a cada paciente.</i>	
Unidad de medida	MMSE.	
Escalas: límite superior e inferior	La establecida en MMSE.	
¿La herramienta se ha validado?	☒ ☐ ☐	
	Sí No No claro	
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.2. Resultado 2		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Evaluación del estado cognitivo mediante la Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog).	
Tiempo de seguimiento	Ambos grupos se siguieron 6 meses.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	No está claro.	
Definición de resultados	Estado cognitivo medido con ADAS-Cog.	
Persona que recoge los resultados	<i>Neuropsicólogos independientes, no relacionados con el estudio y sin conocimiento del tratamiento asignado a cada paciente.</i>	
Unidad de medida	ADAS-Cog.	
Escalas: límite superior e inferior	Las establecidas en ADAS-Cog.	

2.2. Resultado 2		
	Descripción como se indica en el artículo	
¿La herramienta se ha validado?	☒ ☐ ☐	
	Sí No No claro	
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.3. Resultado 3		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Niveles plasmáticos de péptido A β ₄₀ y A β ₄₂ en el grupo activo versus el grupo placebo.	
Tiempo de seguimiento	Ambos grupos se siguieron 6 meses.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	No está claro.	
Definición de resultados	Nivel de los péptidos en plasma.	
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	pg/ml.	
Escalas: límite superior e inferior	No se describe.	
¿La herramienta se ha validado?	☐ ☐ ☒	
	Sí No No claro	
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.4. Resultado 4	
	Descripción como se indica en el artículo
Nombre del resultado	Niveles de péptido A β ₄₂ y A β ₄₂ en LCR en el grupo activo versus el grupo placebo.
Tiempo de seguimiento	Ambos grupos se siguieron 6 meses.
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	No está claro.

2.4. Resultado 4		
	Descripción como se indica en el artículo	
Definición de resultados	Niveles de los péptidos en LCR.	
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	pg/ml.	
Escalas: límite superior e inferior	No se describe.	
¿La herramienta se ha validado?	☐ Sí ☐ No ☒ No claro	
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.5. Resultado 5		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Evaluación morfológica mediante técnicas de neuroimagen.	
Tiempo de seguimiento	Ambos grupos se siguieron 6 meses.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	No está claro.	
Definición de resultados	<i>Cambios en el volumen del hipocampo, el giro cingulado y otras áreas de interés.</i>	
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	No se describe.	
Escalas: límite superior e inferior	No se describe.	
¿La herramienta se ha validado?	☒ Sí ☐ No ☐ No claro	Resonancia magnética cerebral
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

2.6. Resultado 6		
	Descripción como se indica en el artículo	
Nombre del resultado	Evaluación funcional mediante técnicas de neuroimagen.	
Tiempo de seguimiento	Ambos grupos se siguieron 6 meses.	
Tiempo de seguimiento recogido en el estudio	No está claro.	
Definición de resultados	<i>Cambios en la perfusión cerebral.</i>	
Persona que recoge los resultados	No se describe.	
Unidad de medida	No se describe.	
Escalas: límite superior e inferior	No se describe.	
¿La herramienta se ha validado?	☒ ☐ ☐ Sí No No claro	Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).
Tratamiento de las pérdidas	No.	
Potencia	No se describe.	

3. Otros

Fuentes de financiación del estudio	Instituto Grifols S. A.
Posible conflicto de intereses	Sí. 5 autores son empleados del sponsor del estudio.
Comentario:	

4. Resultados de seguridad

No se produjeron acontecimientos adversos graves ni no graves relacionados con el producto, Albutein® 5%, ni con el procedimiento de aféresis. Se pudo constatar que la aféresis terapéutica presentó una buena tolerancia y un buen perfil de seguridad para este tipo de pacientes.

5. Evaluación del riesgo de sesgos

Dominio	Riesgo de sesgo			Apoyo para la valoración
	Bajo	Alto	No claro	
Aleatorización (<i>sesgo de selección</i>)	☐	☒	☐	
Ocultación de la asignación (<i>sesgo de selección</i>)	☐	☒	☐	
Cegamiento de los participantes y del personal (<i>sesgo de realización</i>)	☐	☒	☐	
Cegamiento de la evaluación de los resultados (<i>sesgo de realización</i>)	☐	☒	☐	
Tratamiento de los datos de resultados incompletos (<i>sesgo de desgaste</i>)	☐	☒	☐	
Sesgo de publicación (<i>sesgo de notificación</i>)	☐	☒	☐	
Otros sesgos	☐	☐	☐	
Comentario:				

6. Datos y análisis

6.1. Resultado 1: Evaluación del estado cognitivo mediante el MMSE	
	Descripción como se indica en el artículo
Comparación	Plasmaféresis con Albutein® 5% versus plasmaféresis simulada.
Resultado	Sin datos numéricos. Los pacientes tratados puntuaron mejor que los controles tras los periodos de aféresis terapéutica, empeorando a los 12 meses de seguimiento (6 meses después de finalizar la última aféresis terapéutica).
Subgrupo	No se describe.
Periodo del estudio	12 meses.

6.1. Resultado 1: Evaluación del estado cognitivo mediante el MMSE				
	Descripción como se indica en el artículo			
Número de participantes	Intervención		Control	
	19		20	
Resultados	Resultados del grupo Intervención	SE (u otra varianza)	Resultados del grupo control	SE (u otra varianza)
	No se describe.		No se describe.	
	Resultados totales		SE (u otra varianza)	
	No se describe.			
Otros resultados recogidos	No se describen.			
Número de participantes perdidos	2		0	
Motivos de las pérdidas	1 paciente se retiró del estudio por decisión familiar y otro por una afasia transitoria.			
Número de participantes trasladados desde otro grupo.	0		0	
Motivos de traslado	No aplicable.		No aplicable.	
Unidad de análisis	MMSC.			
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos.	Media ± error estándar.			
¿Se requiere re-análisis?	☐	☐	☒	
	Sí	No	No claro	
¿Posibilidad de re-análisis?	☐	☒	☐	
	Sí	No	No claro	
Resultados del re-análisis	No se describe.			
Comentario:				

6.2. Resultado 2: Evaluación del estado cognitivo mediante el ADAS-Cog	
	Descripción como se indica en el artículo
Comparación	Plasmaféresis con Albutein® 5% versus plasmaféresis simulada.

6.2. Resultado 2: Evaluación del estado cognitivo mediante el ADAS-Cog				
	Descripción como se indica en el artículo			
Resultado	Sin datos numéricos. Los pacientes tratados puntuaron mejor que los controles tras los periodos de aféresis terapéutica, empeorando a los 12 meses de seguimiento (6 meses después de finalizar la última aféresis terapéutica)			
Subgrupo	No se describe.			
Periodo del estudio	12 meses.			
Número de participantes	Intervención		Control	
	19		20	
Resultados	Resultados del grupo Intervención	SE (u otra varianza)	Resultados del grupo control	SE (u otra varianza)
	No se describe.		No se describe.	
	Resultados totales		SE (u otra varianza)	
	No se describe.			
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Número de participantes perdidos	2		0	
Motivos de las pérdidas	1 paciente se retiró del estudio por decisión familiar y otro por una afasia transitoria.			
Número de participantes trasladados desde otro grupo.	0		0	
Motivos de traslado	No aplicable.		No aplicable.	
Unidad de análisis	ADAS-Cog.			
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos.	Media ± error estándar.			
¿Se requiere re-análisis?	☐ ☐ ☒			
	Sí No No claro			
¿Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐			
	Sí No No claro			
Resultados del re-análisis	No se describe.			
Comentario:				

6.3. Resultado 3: Niveles plasmáticos de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₀ en el grupo activo versus el grupo placebo				
	Descripción como se indica en el artículo			
Comparación	Plasmaféresis con Albutein® 5% versus plasmaféresis simulada			
Resultado	Los niveles plasmáticos de Aβ₄₀ en el grupo tratado mostraron variaciones consistentes siguiendo un patrón oscilante en forma de dientes de sierra a los largo de los 3 periodos de aféresis terapéutica (no así para Aβ₄₂). Después de los periodos de aféresis, los niveles de Aβ₄₀ regresaron a sus valores basales. Después de cada aféresis terapéutica, los niveles en plasma de Aβ₄₀ aumentaban de forma considerable en comparación con los pacientes del grupo control. La movilización absoluto (cantidad de péptido movilizado por mililitro de plasma procesado en cada periodo) de Aβ₄₀ fue similar para el periodo de tratamiento con 2 aféresis terapéuticas por semana que para una aféresis terapéutica por semana. Los niveles plasmáticos de Aβ₄₂ mostraron variaciones en ambos grupos, pero el patrón global no fue tan claro como en los niveles de Aβ₄₀.			
Subgrupo	No se describe.			
Periodo del estudio	12 meses.			
Número de participantes	Intervención		Control	
	19		20	
Resultados	Resultados del grupo Intervención	SE (u otra varianza)	Resultados del grupo control	SE (u otra varianza)
	No se describe.		No se describe.	
	Resultados totales		SE (u otra varianza)	
	No se describe.			
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Número de participantes perdidos	2		0	
Motivos de las pérdidas	1 paciente se retiró del estudio por decisión familiar y otro por una afasia transitoria.			
Número de participantes trasladados desde otro grupo.	0		0	
Motivos de traslado	No aplicable.		No aplicable.	
Unidad de análisis	pg/ml.			

6.3. Resultado 3: Niveles plasmáticos de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₀ en el grupo activo versus el grupo placebo			
	Descripción como se indica en el artículo		
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos.	Valores medios.		
¿Se requiere re-análisis?	☐	☐	☒
	Sí	No	No claro
¿Posibilidad de re-análisis?	☐	☒	☐
	Sí	No	No claro
Resultados del re-análisis	No se describe.		
Comentario:			

6.4. Resultado 4: Niveles de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₀ en LCR en el grupo activo versus el grupo placebo				
	Descripción como se indica en el artículo			
Comparación	Plasmaféresis con Albutein® 5% versus plasmaféresis simulada.			
Resultado	Sin datos numéricos. Los niveles de Aβ ₄₀ y Aβ ₄₂ en LCR no mostraron diferencias entre ambos grupos.			
Subgrupo	No se describe.			
Periodo del estudio	12 meses.			
Número de participantes	Intervención		Control	
	19		20	
Resultados	Resultados del grupo Intervención	SE (u otra varianza)	Resultados del grupo control	SE (u otra varianza)
	No se describe.		No se describe.	
	Resultados totales		SE (u otra varianza)	
	No se describe.			
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Número de participantes perdidos	2		0	
Motivos de las pérdidas	1 paciente se retiró del estudio por decisión familiar y otro por una afasia transitoria.			

6.4. Resultado 4: Niveles de péptido Aβ ₄₀ y Aβ ₄₀ en LCR en el grupo activo versus el grupo placebo		
	Descripción como se indica en el artículo	
Número de participantes trasladados desde otro grupo.	0	0
Motivos de traslado	No aplicable.	No aplicable.
Unidad de análisis	pg/ml.	
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos.	Valores medios.	
¿Se requiere re-análisis?	☐ ☐ ☒ Sí No No claro	
¿Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐ Sí No No claro	
Resultados del re-análisis	No se describe.	
Comentario:		

6.5. Resultado 5: Evaluación morfológica mediante técnicas de neuroimagen				
	Descripción como se indica en el artículo			
Comparación	Plasmaféresis con Albutein® 5% versus plasmaféresis simulada.			
Resultado	Sin datos numéricos. En los dos grupos el hipocampo sufrió una pérdida de volumen progresiva, encontrándose diferencias significativas a lo largo de la evolución del estudio. El volumen posterior del cíngulo y el volumen total cerebral no mostraron una disminución significativa.			
Subgrupo	No se describe.			
Periodo del estudio	12 meses.			
Número de participantes	Intervención		Control	
	19		20	
Resultados	Resultados del grupo Intervención	SE (u otra varianza)	Resultados del grupo control	SE (u otra varianza)
	No se describe.		No se describe.	
	Resultados totales		SE (u otra varianza)	
	No se describe.			

6.5. Resultado 5: Evaluación morfológica mediante técnicas de neuroimagen		
	Descripción como se indica en el artículo	
Otros resultados recogidos	No se describe.	
Número de participantes perdidos	2	0
Motivos de las pérdidas	1 paciente se retiró del estudio por decisión familiar y otro por una afasia transitoria.	
Número de participantes trasladados desde otro grupo.	0	0
Motivos de traslado	No aplicable.	No aplicable.
Unidad de análisis	Evaluación morfológica mediante resonancia magnética cerebral.	
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos.	No se describe.	
¿Se requiere re-análisis?	☐ ☐ ☒	
	Sí No No claro	
¿Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐	
	Sí No No claro	
Resultados del re-análisis	No se describe.	
Comentario:		

6.6. Resultado 6: Evaluación funcional mediante técnicas de neuroimagen	
	Descripción como se indica en el artículo
Comparación	Plasmaféresis con Albutein® 5% versus plasmaféresis simulada.
Resultado	Sin datos numéricos. En el grupo de tratado se observó una tendencia a la estabilización del metabolismo cerebral de los pacientes inmediatamente después del periodo de tratamiento de máxima intensidad y un empeoramiento una vez finalizado el periodo de tratamiento. El grupo control mostró un empeoramiento progresivo a lo largo de todo el estudio.
Subgrupo	No se describe.

6.6. Resultado 6: Evaluación funcional mediante técnicas de neuroimagen				
	Descripción como se indica en el artículo			
Periodo del estudio	12 meses.			
Número de participantes	Intervención		Control	
	19		20	
Resultados	Resultados del grupo Intervención	SE (u otra varianza)	Resultados del grupo control	SE (u otra varianza)
	No se describe.		No se describe.	
	Resultados totales		SE (u otra varianza)	
	No se describe.			
Otros resultados recogidos	No se describe.			
Número de participantes perdidos	2		0	
Motivos de las pérdidas	1 paciente se retiró del estudio por decisión familiar y otro por una afasia transitoria.			
Número de participantes trasladados desde otro grupo.	0		0	
Motivos de traslado	No aplicable.		No aplicable.	
Unidad de análisis	Evaluación funcional mediante SPECT para evaluar cambios en la perfusión cerebral.			
Métodos estadísticos utilizados y adecuación de los mismos.	No se describe.			
¿Se requiere re-análisis?	☐ ☐ ☒			
	Sí No No claro			
¿Posibilidad de re-análisis?	☐ ☒ ☐			
	Sí No No claro			
Resultados del re-análisis	No se describe.			
Comentario:				

7. Otra información	
	Descripción como se indica en el artículo
Conclusiones clave de los autores del estudio	Aunque éstos son resultados preliminares del estudio observan cambios a nivel clínico y de neuroimagen, los mismos deben ser interpretados con cautela a la espera del análisis completo de los datos del estudio y su publicación. La tendencia positiva de los datos disponibles confirmaría la hipótesis que el estudio piloto ya indicó: el reemplazo de la albúmina endógena con Albutein® 5% mediante aféresis terapéutica es factible y seguro en pacientes con EA, produce una movilización de los niveles de Aβ plasmático de forma consistente y muestra una estabilización cognitiva de los pacientes tratados.
Referencias de otros estudios relevantes	
Correspondencia para más información	
Comentario:	

Anexo IV. Artículos excluidos y causa de exclusión

Autor	Referencia	Causa de exclusión
Roca I <i>et al.</i>	Rev Neurol 2010;50(Supl5): S19-22	Ponencia de artículo publicado
Boada-Rovira M.	Rev Neurol 2010;50(Supl5): S9-18	Ponencia de artículo publicado
Boada-Rovira M <i>et al.</i>	Alzheimer's & Dementia 2014;10(Supl):274	Abstract de artículo publicado
Boada M <i>et al.</i>	Neurology 2015;84(Supl P7):107	Abstract de artículo publicado

Bibliografía (revisiones sistemáticas): Evaluación de la calidad												
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta			N.º de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia	
			Inconsistencia	Imprecisión	Otras consideraciones	PLASMAFERESIS	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
EVALUACIÓN COGNITIVA CON MMSE (evaluado con: ESCALA MMSE; Escala de: 0 a 30)												
1	Ensayos aleatorios	Muy serio 1,2,3,4,5	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	19	20	—	mean 0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
EVALUACIÓN COGNITIVA MMSE (SERIE DE CASOS) (evaluado con: ESCALA MMSE; Escala de: 0 a 30)												
1	Estudios observacionales	Muy serio 2,3,4,6,8	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	10	—	—	—	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
CI: Confidence interval; MD: Mean difference												
1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO NO CLARO			3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN NO EXPLÍCITOS			5. NO SE EXPLICAN LAS PÉRDIDAS			7. INCONSISTENCIA CON DATOS DE LA LITERATURA			
2. ALEATORIZACIÓN NO DEFINIDA			4. SIN DATOS NUMÉRICOS EN RESULTADOS			6. NO SE PUEDEN CONTRASTAR LOS DATOS			8. NO SE PUEDEN CALCULAR LOS INTERVALOS DE CONFIANZA			

Evaluación de la calidad							N.º de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PLASMAFERESIS	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
EVALUACIÓN COGNITIVA CON ADAS-Cog (evaluado con: ADAS; Escala de: 0 a 120)												
1	Ensayos aleatorios	Muy serio 1,2,3,4,5	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	19	20	–	mean 0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
EVALUACIÓN COGNITIVA CON ADAS-Cog (SERIE DE CASOS) (evaluado con: ADAS-Cog; Escala de: 0 a 120)												
1	Estudios observacionales	Muy serio 2,3,4,5,6,8	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	10	–	–	–	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Ci: Confidence interval; MD: Mean difference												
1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO NO CLARO 2. ALEATORIZACIÓN NO DEFINIDA			3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN NO EXPLÍCITOS 4. SIN DATOS NUMÉRICOS EN RESULTADOS			5. NO SE EXPLICAN LAS PÉRDIDAS 6. NO SE PUEDEN CONTRASTAR LOS DATOS			7. INCONSISTENCIA CON DATOS DE LA LITERATURA 8. NO SE PUEDEN CALCULAR LOS INTERVALOS DE CONFIANZA			

Evaluación de la calidad										N.º de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PLASMAFERESIS	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)					
NIVELES PLASMÁTICO Aβ ₄₀ Y Aβ ₄₂ (evaluado con: NIVELES AB40/AB42 MEDIDOS EN PG/ML)															
1	Ensayos aleatorios	Muy serio 1,2,3,4,5	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	19	20	–	MD 0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA		IMPORTANTE		
NIVELES PLASMÁTICO Aβ ₄₀ Y Aβ ₄₂ (SERIE DE CASOS) (evaluado con: NIVELES AB40/AB42 MEDIDOS EN PG/ML)															
1	Estudios observacionales	Muy serio 2,3,4,5,6,8	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	10	–	–	–	⊕○○○ MUY BAJA		IMPORTANTE		
Ci: Confidence interval; MD: Mean difference															
1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO NO CLARO 2. ALEATORIZACIÓN NO DEFINIDA			3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN NO EXPLÍCITOS 4. SIN DATOS NUMÉRICOS EN RESULTADOS			5. NO SE EXPLICAN LAS PÉRDIDAS 6. NO SE PUEDEN CONTRASTAR LOS DATOS			7. INCONSISTENCIA CON DATOS DE LA LITERATURA 8. NO SE PUEDEN CALCULAR LOS INTERVALOS DE CONFIANZA						

Evaluación de la calidad										N.º de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PLASMAFERESIS	PLACEBO		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)				
NIVELES LCR Aβ ₄₀ Y Aβ ₄₂ (evaluado con: NIVELES LCR DE AB40/42 EN PG/ML)															
1	Ensayos aleatorios	Muy serio 1,2,3,4,5	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	19	20		–	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE		
NIVELES LCR Aβ ₄₀ Y Aβ ₄₂ (SERIE DE CASOS) (evaluado con: NIVELES LCR DE AB40/42 EN PG/ML)															
1	Estudios observacionales	Muy serio 2,3,4,5,6,8	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	10	–		–	–	⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE		
CI: Confidence interval; MD: Mean difference															
1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO NO CLARO 2. ALEATORIZACIÓN NO DEFINIDA			3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN NO EXPLÍCITOS 4. SIN DATOS NUMÉRICOS EN RESULTADOS			5. NO SE EXPLICAN LAS PÉRDIDAS 6. NO SE PUEDEN CONTRASTAR LOS DATOS			7. INCONSISTENCIA CON DATOS DE LA LITERATURA 8. NO SE PUEDEN CALCULAR LOS INTERVALOS DE CONFIANZA						

Evaluación de la calidad										N.º de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PLASMAFERESIS	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)					
EVALUACIÓN MORFOLÓGICA POR RMN CEREBRAL (evaluado con: NEUROIMAGEN)															
1	Ensayos aleatorios	Muy serio 1,2,3,4,5	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	INFORMAN DEL CAMBIO DEL VOLUMEN DEL HIPOCAMPO, GIRO CINGULADO Y OTRAS ÁREAS CEREBRALES					⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		
EVALUACIÓN MORFOLÓGICA POR RMN CEREBRAL (SERIE DE CASOS) (evaluado con: NEUROIMAGEN)															
1	Estudios observacionales	Muy serio 2,3,4,5,6,8	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	INFORMAN DEL CAMBIO DEL VOLUMEN DEL HIPOCAMPO, GIRO CINGULADO Y OTRAS ÁREAS CEREBRALES					⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE		
Ci: Confidence interval; MD: Mean difference															
1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO NO CLARO 2. ALEATORIZACIÓN NO DEFINIDA			3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN NO EXPLÍCITOS 4. SIN DATOS NUMÉRICOS EN RESULTADOS			5. NO SE EXPLICAN LAS PÉRDIDAS 6. NO SE PUEDEN CONTRASTAR LOS DATOS			7. INCONSISTENCIA CON DATOS DE LA LITERATURA 8. NO SE PUEDEN CALCULAR LOS INTERVALOS DE CONFIANZA						

Evaluación de la calidad										N.º de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PLASMAFERESIS	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)					
EVALUACIÓN FUNCIONAL POR SPECT (evaluado con: CAMBIOS EN PERFUSION CEREBRAL)															
1	Ensayos aleatorios	Muy serio 1,2,3,4,5	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	INFORMAN DE CAMBIOS EN LA PERFUSIÓN CEREBRAL			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA				IMPORTANTE	
EVALUACIÓN FUNCIONAL POR SPECT (SERIE DE CASOS) (evaluado con: CAMBIOS EN PERFUSIÓN CEREBRAL)															
1	Estudios observacionales	Muy serio 2,3,4,5,8	Serio ^{6,7}	No es serio	Muy serio ^{4,8}	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto. ^{2,3,5,6}	INFORMAN DE CAMBIOS EN LA PERFUSIÓN CEREBRAL			⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA				IMPORTANTE	
Ci: Confidence interval; MD: Mean difference															
1. TIEMPO DE SEGUIMIENTO NO CLARO 2. ALEATORIZACIÓN NO DEFINIDA			3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN NO EXPLÍCITOS 4. SIN DATOS NUMÉRICOS EN RESULTADOS			5. NO SE EXPLICAN LAS PÉRDIDAS 6. NO SE PUEDEN CONTRASTAR LOS DATOS			7. INCONSISTENCIA CON DATOS DE LA LITERATURA 8. NO SE PUEDEN CALCULAR LOS INTERVALOS DE CONFIANZA						