

2026

ÁCIDO QUENODESOXICÓLICO EN XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

AETS Mendoza



SÍNTESIS DE EVIDENCIA

ÁCIDO QUENODESOXICÓLICO EN XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA

La presente síntesis de evidencia recopila información sobre el uso de ácido quenodesoxicólico en pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa.

Contenido

1- Consulta recibida	3
2- Condición	3
3- Tecnología	5
3.1- Situación regulatoria	6
3.2- Precio de comercialización	7
4- Síntesis de evidencia	7
4.1- Eficacia y seguridad	7
4.2- Informes de ETS, recomendaciones y políticas de cobertura	10
5- Conclusión	11
6- Bibliografía	13



1- Consulta recibida

CONSULTA RECIBIDA	SOLICITANTE - DOCUMENTACIÓN
Ácido Quenodesoxicólico en el tratamiento de Xantomatosis Cerebrotendinosa.	Programa Federal Incluir Salud - UGP Mendoza.

2- Condición

La xantomatosis cerebrotendinosa (CTX) es un trastorno metabólico del almacenamiento de los lípidos y la síntesis de los ácidos biliares. Es una enfermedad rara autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CYP27A1.^{1,2} Este gen codifica la enzima mitocondrial esterol 27-hidroxilasa, que participa en la síntesis de ácidos biliares (AB) y en la 25-hidroxilación de la vitamina D3 en el hígado.¹ Esta enzima mitocondrial cataliza pasos en las vías clásica y alternativa de síntesis de AB que conducen a la producción de ácido quenodesoxicólico (CDCA) y ácido cólico. Una consecuencia bioquímica clave de la deficiencia de la enzima esterol 27-hidroxilasa en CTX es la reducción o pérdida de la síntesis de CDCA, lo que resulta en la falta de represión de la transcripción de la colesterol 7 α -hidroxilasa, la enzima limitante de la velocidad en la vía clásica de síntesis de AB. Por lo tanto la reducción de CDCA conduce a la sobreproducción y acumulación de intermediarios de AB, como 7 α -hidroxi-4-colesten-3-ona (7 α C4) y 7 α ,12 α -dihidroxi-4-colesten-3-ona (7 α 12 α C4), y metabolitos derivados, como colestanol y alcoholes biliares.² En consecuencia la mutación en CYP27A1 produce una disminución en la síntesis de ácidos biliares, una producción excesiva de colestanol y la consiguiente acumulación del mismo en los tejidos.¹ Los niveles elevados de colestanol en el sistema nervioso central son tóxicos para las neuronas y los axones mielinizados y conducen a atrofia cerebral y cerebelosa difusa, desmielinización posterior y depósito de lípidos inespecíficos en los tractos lesionados. Los niveles elevados de alcoholes biliares también pueden contribuir a la toxicidad del sistema nervioso central a través de una posible alteración de la barrera hematoencefálica en pacientes con CTX.²

La CTX se presenta clínicamente con diarrea de inicio infantil, cataratas de inicio en la niñez y xantomas tendinosos de inicio en la adolescencia y la edad adulta temprana. Con respecto a las manifestaciones neurológicas algunos individuos presentan deterioro cognitivo desde la primera infancia, mientras que la mayoría mantiene una función intelectual normal o sólo levemente afectada hasta la pubertad. La demencia, con un deterioro progresivo de las capacidades intelectuales, se presenta en la tercera década de la vida en más del 50 % de los casos. Los hallazgos de laboratorio incluyen: alta concentración de colestanol en plasma y tejidos; concentración de colesterol plasmático normal a baja; disminución de ácido quenodesoxicólico; aumento de la concentración de alcoholes biliares y sus glicoconjugados en bilis, orina y plasma; aumento de la concentración de colestanol y apolipoproteína B en el líquido cefalorraquídeo y aumento de la concentración de lactato en plasma.³



Para el diagnóstico de la patología se ha publicado un consenso sobre los criterios diagnósticos en el cual se sugiere sospechar de CTX en personas con hallazgos clínicos y de laboratorio (descritos previamente) e imágenes cerebrales compatibles a los cuales se les confirma la presencia de variantes patogénicas bialélicas en CYP27A1 mediante pruebas genéticas moleculares.^{1,3,4} Se sugiere asesoramiento genético cuando un paciente es diagnosticado y en algunos casos el estudio prenatal es posible.⁵

A nivel mundial se han descrito más de 300 pacientes con CTX. Su prevalencia se estima en 1:50.000 en caucásicos. Es una enfermedad poco frecuente identificada con el código ORPHA: 909 y OMIM: 213700 y se ha observado con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (55% frente a 45%).^{5,6} Un estudio de 2023 estimó que la prevalencia de la CTX oscila entre 1:44.407 y 1:93.084 en poblaciones asiáticas, mientras que en las de origen europeo, americano y africano/afroamericano se sitúa entre 1:70.795 y 1:233.597.² Como tratamiento se utiliza ácido quenodesoxicólico exógeno que normaliza la concentración de colestanol en plasma y líquido cefalorraquídeo al suprimir la biosíntesis de colestanol. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas como la simvastatina y la pravastatina) pueden utilizarse como tratamiento alternativo, solos o en combinación con CDCA. El tratamiento con ácido cólico se ha utilizado en algunas personas y se asocia con disminución del nivel de colestanol y mejora de los síntomas neurológicos. Este tipo de terapia puede ser útil en aquellos que experimentan efectos secundarios con el tratamiento con CDCA.^{3,5}

La progresión de la enfermedad puede detenerse y en algunos casos invertirse. Los pacientes tratados pueden tener una duración de vida normal. En pacientes no tratados, la esperanza de vida es de 50 a 60 años. También se han descrito algunas muertes prematuras en la infancia.⁵

El abordaje actual disponible en el contexto local es ácido cólico (ORPHACOL N° de Certificado: 58967) indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de: 3β hidroxi- Δ^5 -C27-esteroide óxidoreductasa o déficit de: Δ^4 -3-oxoesteroide 5β reductasa, en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años y adultos.⁷ Dentro de las indicaciones del ácido cólico no se encuentra mencionada la CTX específicamente.

Los resultados esperados del uso de ácido quenodesoxicólico en términos clínicos según lo solicitado por el peticionante se orientan en conocer la efectividad y momento oportuno del inicio del tratamiento, conocer la respuesta al tratamiento en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad y la utilización de terapias combinadas de ácido quenodesoxicólico con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas como atorvastatina o simvastatina) para contrarrestar el incremento de los niveles de colesterol secundario a la administración del CDCA y la utilización de ácido cólico.



La presente síntesis de evidencia evalúa la situación regulatoria, eficacia y seguridad del ácido quenodesoxicólico como alternativa terapéutica en Xantomatosis Cerebrotendinosa (CTX).

3- Tecnología

El Ácido quenodesoxicólico no se encuentra disponible en Argentina, pero si en Europa bajo el nombre comercial Ácido quenodesoxicólico Leadiant® código ATC: A05AA01, que se presenta en cápsulas duras y está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa en pacientes 1 mes de vida en adelante.

El reemplazo exógeno con ácido quenodesoxicólico, utilizado como terapia de sustitución, inhibe la CYP7A1 y la HMG-CoA-reductasa, restableciendo de este modo la inhibición por retroalimentación. Los efectos farmacodinámicos principales del ácido quenodesoxicólico son: reducción en la producción de colesterol, colestanol y de alcoholes y ácidos biliares atípicos. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de CTX o de errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares primarios. Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de dosis, se deben comprobar las concentraciones de colestanol (no se dosa en nuestro medio) en suero y/o de los alcoholes biliares en orina cada 3 meses hasta que se consiga el control metabólico, y anualmente a partir de ese momento. Se debe establecer la dosis mínima de ácido quenodesoxicólico que reduzca eficazmente el colestanol sérico y/o las concentraciones de alcoholes biliares en orina para que los valores se sitúen dentro de los intervalos normales. También debe vigilarse la actividad hepática. La elevación simultánea de las enzimas hepáticas por encima de los niveles normales puede ser una señal de sobredosis. Después del periodo de inicio, se debe analizar el colestanol, los alcoholes biliares en orina y la actividad hepática como mínimo anualmente y se debe ajustar la dosis adecuadamente. Puede ser necesario realizar análisis adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante los periodos de rápido crecimiento, enfermedades simultáneas y embarazo. Si la falta de respuesta al tratamiento con ácido quenodesoxicólico en monoterapia persiste, se deben considerar otras opciones de tratamiento.

La dosis inicial en adultos es de 750 mg/día, dividida en tres tomas, siempre que sea suficiente para normalizar el colestanol en suero y/o los alcoholes biliares en orina. A partir de ahí, la dosis diaria puede incrementarse de 250 mg hasta un máximo de 1.000 mg/día si el colestanol en suero y los alcoholes biliares en orina siguen siendo elevados.

Respecto a la administración simultánea del ácido quenodesoxicólico con otros medicamentos; no se recomienda la administración simultánea de este medicamento con ciclosporina, sirolimus o fenobarbital. El colestipol o los medicamentos antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y/o esmectita deben tomarse 2 horas antes o 2 horas



después del ácido quenodesoxicólico. El ácido quenodesoxicólico se debe tomar una hora antes de la colestiramina o entre 4 y 6 horas después. No se recomienda la administración simultánea de este medicamento con anticonceptivos orales, las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.⁸

3.1- Situación regulatoria

En Argentina, Ácido Quenodesoxicólico no se encuentra inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), por lo que no dispone de autorización para su comercialización en el país.⁹

La Comisión Europea concedió la autorización de comercialización del Ácido quenodesoxicólico sigma-tau®, válida en toda la Unión Europea, en abril de 2017. Posteriormente, el nombre del producto se cambió a Ácido quenodesoxicólico Leadiant® en mayo de 2017. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó la comercialización de Ácido quenodesoxicólico Leadiant® a la empresa Leadiant Biosciences Ireland Limited, con la sustancia activa ácido quenodesoxicólico (ATC A05AA01), indicado para el tratamiento de los errores congénitos de la síntesis primaria de ácidos biliares debidos a la deficiencia de esterol 27 hidroxilasa (que se presentan como xantomatosis cerebrotendinosa) en lactantes, niños y adolescentes de 1 mes a 18 años de edad y adultos. Este medicamento fue autorizado en circunstancias excepcionales (EMA revisará anualmente la nueva información disponible y actualizará según sea necesario) y designado como medicamento huérfano.

La EMA dispone un Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) para Ácido quenodesoxicólico Leadiant®. En él se explica cómo la Agencia ha evaluado y emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización del medicamento en la Unión Europea y sus condiciones de uso. Menciona que el ácido quenodesoxicólico se ha utilizado para el tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa durante 40 años aproximadamente, aunque no se había autorizado para este uso. Sin embargo, debido a la rareza de la enfermedad, los datos disponibles sobre el uso del medicamento siguen siendo limitados y agregan que los estudios realizados han revelado que este medicamento es beneficioso para los pacientes y no se han observado efectos adversos significativos. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia decidió que los beneficios de Ácido quenodesoxicólico Leadiant® son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la UE.¹⁰

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó inicialmente en 1983 el ingrediente activo quenodiol como nueva entidad molecular en comprimidos de 250 mg vía oral bajo el nombre CHENIX® de la empresa LEADIANT BIOSCI INC catalogado como medicamento huérfano cuya comercialización se interrumpió posteriormente. (Determinación del Registro Federal de que el producto no fue descontinuado ni retirado por razones de seguridad o eficacia). Recientemente en febrero de 2025 la FDA aprobó



(nueva formulación o nuevo fabricante) CTEXLI® de la empresa MIRUM, con el ingrediente activo quenodiol en comprimidos orales de 250 mg también catalogado como medicamento huérfano. Quenodiol es un ácido biliar indicado para el tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa en adultos y la dosis recomendada es de 250 mg por vía oral tres veces al día.¹¹

3.2- Precio de comercialización

Se realizó la consulta del precio de venta del medicamento Ácido quenodesoxicólico Leadiant® a través de VADEMECUM online en España y arrojó un precio de venta del Laboratorio: 14000.0 €, el envase con 100 cápsulas (fecha de búsqueda 11/09/2026).¹²

Dado que es un medicamento que no se comercializa en Argentina, su utilización quedaría bajo el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM).

4- Síntesis de evidencia

4.1- Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda en PUBMED, EPISTEMONIKOS, Cochrane llibrary, Lilacs y Clinical trials.gov, adaptando el formato según corresponde con los siguientes términos:("Xanthomatosis, Cerebrotendinous"[MeSH] OR "Cerebrotendinous Xanthomatosis"[tiab] OR "CTX"[tiab] OR "sterol 27-hydroxylase deficiency"[tiab]) AND ("Chenodeoxycholic Acid"[MeSH] OR "Chenodeoxycholic Acid"[tiab] OR "CDCA"[tiab] OR "Chenodiol"[tiab]) AND ("Adult"[MeSH] OR "Adult"[tiab] OR "Adults"[tiab]), y luego del análisis de los mismos se puede destacar la información que se encuentra a continuación.

Kisanuki YY. y col. publicaron Restore, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado, que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del ácido quenodesoxicólico (CDCA) en pacientes adultos con xantomatosis cerebrotendinosa. Los resultados del ensayo Restore publicado en julio de 2025 en Genetics in Medicine, demuestran que el tratamiento con CDCA es bien tolerado y altamente eficaz para suprimir la síntesis anormal de AB en CTX, reduciendo así los niveles de colestanol, alcoholes biliares y otros metabolitos tóxicos.²

Un estudio publicado en 2019 por Aad Verrips y col. evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con ácido quenodesoxicólico en pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa y se basó en dos estudios de cohortes retrospectivas de pacientes con CTX que recibieron tratamiento con CDCA, uno en los Países Bajos (35 pacientes y un seguimiento de 9 años aproximadamente) y otro en Italia (28 pacientes y un seguimiento de 5 años aproximadamente). Los pacientes elegibles tenían entre 2 y 75 años, habían sido diagnosticados con CTX y recibieron tratamiento oral con CDCA durante al menos un año. La edad de diagnóstico de los pacientes fue de entre 25 y 35 años aproximadamente. Las variables de efectividad incluyeron colestanol sérico, alcoholes biliares urinarios y presencia,



ausencia o cambio en deterioro psiquiátrico, cognitivo y neurológico y cuadros de epilepsia, polineuropatía y diarrea, determinados mediante examen físico. Adicionalmente, se informaron las puntuaciones de discapacidad neurológica (Escala de Rankin y EDSS). Las variables de seguridad incluyeron eventos adversos, eventos adversos graves y pruebas de laboratorio. Los resultados de estos estudios de cohortes retrospectivos indican que el CDCA es generalmente eficaz para reducir los niveles de colestanol y estabilizar o mejorar la progresión de la discapacidad y la mayoría de las manifestaciones neurológicas y no neurológicas. Estos estudios también demuestran que el CDCA tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes con CTX sometidos a tratamiento durante un período prolongado.¹³

Zubarioglu T., y col. publicaron en 2025 un estudio sobre los resultados a largo plazo del tratamiento con ácido quenodesoxicólico para la xantomatosis cerebrotendinosa en el cual estudiaron factores pronósticos y respuesta al tratamiento. Este estudio retrospectivo, multicéntrico se realizó en 22 centros de referencia de enfermedades neurometabólicas de Turquía y evaluó la eficacia seguridad del tratamiento con CDCA desde múltiples perspectivas, examinó los cambios en los hallazgos neurológicos y extraneurológicos (específicamente la presencia de diarrea) en diferentes grupos de edad e identificó posibles factores pronósticos que pueden influir en los resultados del tratamiento. La comparación estadística de todos los hallazgos neurológicos (afectación piramidal, cerebelosa, extrapiramidal y miopática) entre las visitas inicial y final mostró que los pacientes diagnosticados antes de los 28 años tuvieron resultados de tratamiento significativamente mejores ($p < 0,05$) que los pacientes diagnosticados tardíamente. Tras el tratamiento, la diarrea remitió en todos los pacientes incluidos en el estudio. Para valorar la eficacia bioquímica del tratamiento con CDCA se realizaron mediciones seriadas de los niveles séricos de colestanol durante todo el período de seguimiento y se observó una disminución significativa, tanto en el grupo de edad < 28 como en el ≥ 28 años ($p < 0,001$). Durante todo el período de seguimiento, el único evento adverso registrado en relación con el tratamiento con CDCA fue una elevación leve y transitoria de las transaminasas que no provocó disfunción hepática, los síntomas se resolvieron tras un ajuste de la dosis, de modo que se pudo volver a alcanzar la dosis original de CDCA.¹⁴

Stelten y col. (2018) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el cual estudiaron el efecto del tratamiento con ácido quenodesoxicólico sobre la progresión de la enfermedad en 56 pacientes holandeses con CTX. La edad de los pacientes al momento del diagnóstico se correlacionó con las características clínicas y con la evolución de las puntuaciones de la Escala de Rankin modificada y EDSS durante el seguimiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 8 años. Al considerar sólo a los pacientes con una buena adherencia al tratamiento ($n= 43$), los síntomas neurológicos, si estaban presentes, desaparecieron en todos los pacientes que fueron diagnosticados antes de los 24 años y tratados desde entonces y además, el tratamiento previno el desarrollo de nuevos síntomas neurológicos durante el seguimiento. Por el contrario, el 61% de los pacientes diagnosticados y tratados después de los 24 años mostraron un deterioro de los síntomas neurológicos. Hubo una



mejoría o estabilización a favor de los pacientes diagnosticados y tratados antes de los 24 años en comparación con los tratados después de los 24 años: 100% frente a 58% para las puntuaciones en la Escala de Rankin modificada y 100% frente a 50% para las puntuaciones EDSS, respectivamente. Por lo cual concluyeron que el inicio del tratamiento a una edad temprana puede revertir e incluso prevenir el desarrollo de síntomas neurológicos en la CTX.¹⁵

En una publicación de Mignari y col., de 2015, se seleccionaron 19 pacientes con CTX no tratados y se les realizó seguimiento durante el tratamiento con CDCA para comparar los datos bioquímicos con el resultado neurológico. Se les realizó examen neurológico y evaluación de la discapacidad con Escala de Rankin y EDSS al inicio y durante todo el período de seguimiento. Con los resultados obtenidos en las puntuaciones de las escalas se determinó que 12 de los 19 pacientes permanecieron estables neurológicamente y los 7 restantes empeoraron según las puntuaciones obtenidas. Cabe destacar que la edad al diagnóstico no fue significativamente diferente entre los dos grupos. La discapacidad al diagnóstico fue mayor en el grupo neurológicamente empeorado; en particular, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el Escala de Rankin basal de las dos muestras ($p < 0,05$). La evaluación bioquímica no reveló diferencias significativas entre los pacientes estables y los que empeoraron.¹⁶

P. Barton Duell y col. realizaron una revisión de 43 casos de pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa (publicada en el año 2018) en la cual concluyeron (luego de 8 años de seguimiento) que de los pacientes en tratamiento el 63% alcanzó niveles normales de colestanol, el 91% presentó pruebas de función hepática normales durante el tratamiento, pero el 9% desarrolló elevaciones moderadas de las enzimas hepáticas (presunta hepatotoxicidad por CDCA) que requirieron una reducción de la dosis. El tratamiento mejoró los síntomas y luego estabilizó la enfermedad en el 57% de los casos; sin embargo, la enfermedad continuó progresando en 7 casos (20%). Estos últimos tenían todos 25 años o más, con enfermedad neurológica significativa al diagnóstico.^{17,18}

En una publicación de GeneReviews (publicada inicialmente en 2003 y revisada por última vez en 2024) menciona que se debe realizar tratamiento a largo plazo con ácido quenodesoxicólico (CDCA) y que debe iniciarse pronto, ya que el efecto de la terapia depende en gran medida del grado de daño estructural irreversible en los axones. Como tratamiento de apoyo menciona que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, solos o en combinación con CDCA, también son eficaces para disminuir la concentración de colestanol y mejorar los signos clínicos; sin embargo, pueden provocar daño muscular. El tratamiento con ácido cólico disminuye los niveles de colestanol y mejora los síntomas neurológicos en los pocos individuos en los que se ha probado y puede ser útil en aquellos que experimentan efectos secundarios con los tratamientos con CDCA. Así mismo sugieren la vigilancia anual de los pacientes valorando la concentración



plasmática de colestanol, evaluación neurológica y neuropsicológica, resonancia magnética cerebral, ecocardiograma y evaluación de la densidad ósea.³

Berginer, Salen y Shefer mostraron la eficacia de la terapia con CDCA en 1984 en un estudio realizado en 17 pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa que presentaban diferentes síntomas. Después de al menos un año de tratamiento con ácido quenodesoxicólico (750 mg por día), la demencia desapareció en 10 sujetos de 13 que la presentaban y los signos piramidales y cerebelosos desaparecieron en 5 y mejoraron en otros 8 de 17 y 13 pacientes que los padecían respectivamente. Los niveles plasmáticos medios de colestanol disminuyeron tres veces y se suprimió la síntesis anormal de ácidos biliares.¹⁹

4.2- Informes de ETS, recomendaciones y políticas de cobertura

La Clinical Commissioning Policy de NHS England publicó un informe en el que establece que financiará el uso de ácido cólico y ácido quenodesoxicólico para el tratamiento de errores innatos de la síntesis de ácidos biliares en pacientes de todas las edades y menciona en este mismo informe los criterios establecidos para brindar dicha financiación. La NHS England basa sus políticas de cobertura según una revisión de evidencia realizada por NICE. En esta se establece que la terapia de sustitución con ácido quenodesoxicólico puede normalizar los resultados de determinadas pruebas de laboratorio y mejorar o, con mayor frecuencia, estabilizar los síntomas de la CTX, especialmente en personas más jóvenes con puntuaciones de discapacidad más bajas.

En este informe (NICE para NHS England), mencionan que el tratamiento de primera línea para CTX es ácido quenodesoxicólico y que el ácido cólico estará disponible como tratamiento de segunda línea si el ácido quenodesoxicólico deja de ser tolerado o eficaz. En este documento, se mencionan como criterios para brindar la cobertura que los pacientes deben presentar un diagnóstico confirmado de deficiencia de la enzima esterol 27-hidroxilasa basado en evidencia bioquímica y cuando sea posible en evidencia genética; los pacientes deben someterse a una evaluación completa con valoración de parámetros de laboratorio, estudios de neuroimágenes, evaluación de las manifestaciones clínicas y evaluación neuropsicológica acorde a la edad para monitorizar la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento en las visitas de seguimiento. A su vez, el documento establece criterios de suspensión del tratamiento con ácido quenodesoxicólico si luego del cumplimiento del tratamiento y el ajuste adecuado de la dosis, el tratamiento no resulta eficaz; evaluando la eficacia según la mejoría o estabilización de los resultados de las pruebas neuropsicológicas o de las imágenes de resonancia magnética junto con uno de los siguientes parámetros: colestanol plasmático, alcoholes biliares en plasma u orina, 7 α -hidroxicolest-4-en-3-ona plasmática o manifestaciones clínicas de la enfermedad (según los que presente cada paciente en particular: hepatopatía, diarrea, crecimiento, xantomas, ataxia, neuropatía y las manifestaciones psiquiátricas y neurológicas). Asimismo, sugieren suspender el tratamiento con ácido quenodesoxicólico cuando se presenten efectos adversos al tratamiento que persistan o empeoren luego de un ajuste de dosis. Como efecto



adverso, mencionan en este informe la alteración de la función hepática valorada con gamma-glutamyltransferasa (GGT) y/o la alanina aminotransferasa (ALT) séricas, o bien una elevación marcada de los ácidos biliares séricos por encima de los niveles basales, o prolongación del tiempo de protrombina. Sugieren además, supervisar las medidas de eficacia y seguridad cada tres meses durante el primer año y, posteriormente, con periodicidad anual y realizar estudios adicionales o más frecuentes para controlar el tratamiento durante los periodos de crecimiento rápido, enfermedad concomitante y embarazo, o en caso de alteración de las pruebas de función hepática. Agregan que los pacientes con CTX deben iniciar el tratamiento y luego ser monitoreados por médicos con experiencia en el manejo de CTX y ser controlados en centros especializados en el tratamiento de enfermedades hepáticas.²⁰

Un estudio Delphi modificado sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de pacientes con xantomatosis cerebrotendinosa informó los siguientes resultados: hubo acuerdo para el diagnóstico en las manifestaciones clínicas más frecuentes (descriptas previamente). Coincidieron en que para confirmar el de CTX las pruebas genéticas son las más importantes, y que la medición del colestanol sérico es el marcador diagnóstico de elección. Se acordó que la prueba de muestra de sangre seca (DBS) es el método óptimo para la detección de CTX en recién nacidos. Con respecto al tratamiento se acordó iniciar el tratamiento precozmente; si es posible, antes de la aparición de síntomas neurológicos, para asegurar un mejor pronóstico. Los panelistas coincidieron en que las pruebas de función hepática y el examen neurológico deben utilizarse para monitorizar a todos los pacientes. Todos los panelistas coincidieron en que el CDCA es una terapia de reemplazo de por vida que podría revertir el proceso fisiopatológico en la CTX, especialmente si se inicia en las primeras etapas de la enfermedad. Se acordó la siguiente clasificación terapéutica según eficacia el CDCA solo y luego el CDCA combinado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No se llegó a un consenso sobre otras opciones de tratamiento, como el ácido cólico solo. No se llegó a un consenso sobre la utilidad de los parámetros disponibles para medir la eficacia del tratamiento en pacientes con CTX. Como factores pronósticos en los resultados del tratamiento consideraron la edad al momento del diagnóstico y el inicio del tratamiento seguido por el grado de deterioro neurológico.⁴

No se encontraron informes de ETS publicados de CADTH, IQWiG, BRISA, HAS y Agencia Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre Ácido Quenodesoxicólico.

5- Conclusión

La situación regulatoria de CTX en Argentina es no autorizado, por lo que su indicación queda restringida al RAEM.

La evidencia recolectada sobre eficacia y seguridad es de baja calidad metodológica, ya que se dispone de pocos estudios controlados y aleatorizados. La mayoría de la evidencia proviene de diseños observacionales retrospectivos con bajo número de participantes.



No se identificaron evaluaciones de la tecnología ni políticas de cobertura en América Latina. El precio de comercialización no está disponible en Argentina, sería un medicamento de muy alto costo, deben incluirse costos de importación y se debe asegurar la disponibilidad del medicamento.

La utilización de ácido quenodesoxicólico (CDCA) en xantomatosis cerebrotendinosa debería tener criterios de indicación (de manera precoz luego del diagnóstico previo a la presencia de sintomatología neurológica), seguimiento y suspensión. Los beneficios son dispares, ya que el CDCA ha demostrado que en tratamientos a largo plazo podría detener e incluso revertir la progresión de la enfermedad en algunos pacientes, mientras que en otros el daño neurológico progresa. Con respecto a la utilización de otros medicamentos como ácido cólico, es escasa la evidencia disponible.

Con la evidencia recolectada no es posible establecer una recomendación de utilización de ácido quenodesoxicólico en xantomatosis cerebrotendinosa. Debe revisarse la evidencia conforme se produzcan avances en este sentido, dada la baja confianza de que hoy se dispone.

Autor: Ríos, R.; Álvarez, J.

Director: Álvarez, Jorgelina.

Pertenencia: Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS).

Conflictos de interés: ninguno de los autores presentó conflictos de interés con la tecnología analizada.

Fecha de realización: 18-09-2026.

Contacto: info@aets.com.ar



6- Bibliografía

1. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:179. Published 2014 Nov 26. doi:10.1186/s13023-014-0179-4
2. Kisanuki YY, Nobrega PR, Himes R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of chenodeoxycholic acid (CDCA) in adult patients with cerebrotendinous xanthomatosis (RESTORE): a randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled, crossover phase-3 study. *Genet Med.* 2025;27:101440. doi:10.1016/j.gim.2025.101440
3. Federico A, Gallus GN. Cerebrotendinous xanthomatosis. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews [Internet]*. University of Washington, Seattle; 1993-2026. Initial posting July 16, 2003. Last revision November 14, 2024. Accessed September 15, 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409/>
4. Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, et al. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a modified Delphi study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):353. Published 2021 Aug 6. doi:10.1186/s13023-021-01980-5
5. Orphanet. Xantomatosis cerebrotendinosa. Actualizado septiembre 2011. Consultado el 15 de septiembre de 2026. <https://www.orpha.net/es/disease/detail/909?name=Xantomatosis%20cerebrotendinosa&mode=name>
6. Salen G, Steiner RD. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la xantomatosis cerebrotendinosa (CTX). *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(6):771-781. doi:10.1007/s10545-017-0093-8
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Autorizaciones de Especialidades Medicinales VNM - Marzo 2021. Gobierno de Argentina; 2021. Accedido el 15 de septiembre de 2026. anmat.gob.ar
8. Agencia Europea de Medicamentos. *Ficha técnica o resumen de las características del producto: Ácido quenodesoxicólico Leadiant 250 mg cápsulas duras*. Leadiant Biosciences Ireland Limited; 2021. Actualizado el 9 de diciembre de 2021. Accedido el 15 de septiembre de 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chenodeoxycholic-acid-leadiant/#product-info>
9. Programa de Atención Médica Integral (PAMI). Vademécum: Consulta Pública de Medicamentos. Servicios PAMI; 2026. Accedido el 15 de septiembre de 2026. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>



10. European Medicines Agency (EMA). Chenodeoxycholic acid Leadiant (previously Chenodeoxycholic acid sigma-tau). European Medicines Agency; May 5, 2017. Updated August 24, 2026. Accessed September 15, 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chenodeoxycholic-acid-leadiant/#related-medicines>
11. US Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - New Drug Application (NDA): 219488. US Food and Drug Administration; February 21, 2025. Accessed September 15, 2026. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=219488>
12. Vidal Vademecum Spain. Ácido Quenodesoxicólico Leadiant 250 mg Cáps. dura - Datos generales. Vademecum.es. 2026. Accedido el 15 de septiembre de 2026. <https://www.vademecum.es/espana/medicamento/56978/acido-quenodesoxicolico-leadiant-250-mg-caps-dura>
13. Verrips A, Dotti MT, Mignarri A, Stelten BML, Verma S, Federico A. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. *Neurol Sci.* 2020;41(4):943-949. doi:10.1007/s10072-019-01469-8
14. Zubarioglu T, Kadioğlu-Yılmaz B, Köse E, et al. Resultados a largo plazo del tratamiento con ácido quenodesoxicólico para la xantomatosis cerebrotendinosa: un estudio nacional sobre factores pronósticos y respuesta al tratamiento. *J Inherit Metab Dis.* 2025;48(4):e70069. doi:10.1002/jimd.70069
15. Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. *Neurology.* 2019;92(2):e83-e95. doi:10.1212/WNL.0000000000006731
16. Mignari A, Magni A, Del Puppo M, Gallus GN, Björkhem I, Federico A, Dotti MT. Evaluación del metabolismo del colesterol en la xantomatosis cerebrotendinosa. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(1):75-83. doi:10.1007/s10545-015-9873-1
17. Duell PB, Salen G, Eichler FS, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Clin Lipi* 2018;12(5):1169-1178. doi:10.1016/j.jacl.2018.06.008
18. Clayton PT, Hirachan R, Murphy E. Tratamiento de errores congénitos mediante la sustitución de productos: El ejemplo de los errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares. *J Inherit Metab Dis.* 2025;48(5):e70081. doi:10.1002/jimd.70081



19. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *NEJM*1984;311(26):1649-1652. doi:10.1056/NEJM19841227311260
20. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Cholic acid and chenodeoxycholic acid for treating inborn errors of bile acid synthesis (all ages). NHS England; 2019. Reference 170127P. Consultado 17 de septiembre 2026. https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/cholic-acid-in-combination-with-chenodeoxycholic/user_uploads/1696-policy-proposition.pdf
21. Agencia Nacional de Discapacidad. Reglamento Operativo: Programa Federal de Salud "Incluir Salud". Dirección Nacional de Acceso a Servicios de Salud; 2019.

