

AGENCIA DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
DE ANDALUCÍA (AETSA)

## Hígado bioartificial

### Revisión sistemática

*Informe de evaluación de tecnologías  
emergentes*

2015



CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y  
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías  
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

*Evaluación de tecnologías emergentes*

## **Hígado bioartificial**

***Revisión sistemática***



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES  
41020 Sevilla - España (Spain)

Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327

e-mail: [aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Sevilla, julio de 2015

2015



# Hígado bioartificial

*Revisión sistemática*

*Joaquín Carlos Moreno-Parejo, Aurora Llanos-Méndez,  
Elena Baños-Álvarez, Rebeca Isabel-Gómez.*

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

**Fecha:** julio de 2015

Moreno Parejo, Joaquín Carlos

Hígado bioartificial. Revisión Sistemática. Joaquín Carlos Moreno-Parejo, Aurora Llanos-Méndez, Elena Baños-Álvarez, Rebeca Isabel-Gómez. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2015.

69 p. 21 x 29,7 cm.

1. Insuficiencia hepática 2. Hígado artificial  
I. Llanos Méndez, Aurora II. Baños Álvarez, Elena  
III. Isabel Gómez, Rebeca IV. Andalucía. Agencia  
de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

[www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa](http://www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa)

[aetsa.csbs@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csbs@juntadeandalucia.es)

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-80-0

## Autoría y colaboraciones

### Grupo elaborador

**Equipo de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).**

**Planificación y diseño de la investigación:**

*Dra. Aurora Llanos Méndez, Joaquín Carlos Moreno Parejo y Dr. Antonio Romero Tabares.*

**Documentación:**

*Rebeca Isabel Gómez, Joaquín Carlos Moreno Parejo y Dra. Aurora Llanos Méndez.*

**Obtención de los datos:**

*Joaquín Carlos Moreno Parejo y Dra. Aurora Llanos Méndez.*

**Análisis y presentación de resultados:**

*Joaquín Carlos Moreno Parejo, Dra. Aurora Llanos Méndez y Elena Baños Álvarez.*

**Elaboración del manuscrito:**

*Joaquín Carlos Moreno Parejo, Dra. Aurora Llanos Méndez y Elena Baños Álvarez.*

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

## Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



## Índice

Resumen ejecutivo.....	8
Executive summary.....	10
Introducción.....	12
Justificación.....	19
Objetivos .....	20
Material y métodos.....	21
Resultados .....	23
Riesgos y seguridad.....	48
Estudios en marcha .....	50
Aspectos económicos .....	51
Discusión.....	52
Limitaciones .....	55
Conclusiones.....	56
Referencias .....	57
Anexos .....	60

## Resumen ejecutivo

### Antecedentes

La insuficiencia hepática crónica grave y la insuficiencia hepática aguda suponen un deterioro fulminante de la función hepática en pacientes con o sin una enfermedad hepática crónica de base. El trasplante hepático de emergencia es actualmente el único tratamiento efectivo para estos pacientes, sin embargo, la disponibilidad de órganos limita el número de trasplantes posibles y es responsable de la elevada mortalidad de los pacientes en lista de espera. El objetivo del hígado bioartificial es servir de puente a los pacientes con insuficiencia hepática hasta disponer de un hígado adecuado para el trasplante o, que el propio hígado recupere su función normal.

### Objetivos

Los objetivos específicos se centraron en valorar la efectividad y seguridad del hígado bioartificial en términos de mortalidad, parámetros clínicos, hematológicos, bioquímicos, metabólicos y efectos adversos en los pacientes con insuficiencia hepática grave, como terapia definitiva o puente al trasplante.

### Fuentes de información

Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta julio de 2013: MedLine, EMBASE, *Web of Science* y el registro de ensayos clínicos de la *Cochrane Library*. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination*, en la Agencia Europea del Medicamento, en la *Food and Drug Administration* y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como la Organización Mundial para la Salud, *The Centers for Disease Control and Prevention*, *The Emergency Care Research Institute*, *The National Institute for Health and Care Excellence*, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

### Criterios de selección

Se seleccionaron revisiones sistemáticas y estudios primarios con al menos 10 participantes que incluyeran pacientes con insuficiencia hepática grave, tanto aguda como crónica, que fueran tratados con un hígado bioartificial. Se consideraron aquellos trabajos en los que se recogieran resultados sobre mortalidad, parámetros clínicos, hematológicos, bioquímicos, metabólicos y efectos adversos. El límite temporal (estudios publicados con posterioridad al año 2002) se estableció teniendo en cuenta la fecha de cierre de búsqueda de la revisión sistemática seleccionada como de mayor calidad y que fue tomada de referencia para su actualización.

## Extracción y recogida de los datos

La extracción de la información procedente de los trabajos seleccionados fue realizada por un solo revisor y la evaluación de la calidad por pares. El análisis crítico y el nivel de evidencia se establecieron en base a lo descrito por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* para ensayos clínicos y por la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas. Se realizó una síntesis cualitativa de los resultados.

## Resultados

Se recuperaron 520 referencias tras eliminar duplicados, de las que se seleccionaron 2 revisiones sistemáticas, 1 informe de tecnologías sanitarias y 8 estudios originales. Los dos ensayos clínicos recuperados tuvieron una alta calidad, siendo el riesgo de sesgo bajo a excepción del sesgo de selección considerado como dudoso en un artículo. La calidad de las series de casos fue en general media. La intervención con el hígado bioartificial no se mostró como una intervención efectiva para los pacientes en los ensayos clínicos analizados, objetivándose tan sólo un incremento de la supervivencia estadísticamente significativo en un subgrupo de pacientes cuando se tuvieron en cuenta los factores de confusión. La supervivencia global en las series de casos osciló entre el 61,5 % y el 80 %, teniendo los trasplantados una supervivencia mayor. Los parámetros hemodinámicos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los ensayos clínicos revisados, o bien éstas no fueron especificadas. Tan sólo uno de los ensayos clínicos señaló una disminución significativa de los niveles séricos de bilirrubina total, mientras que en las series de casos se observó una disminución estadísticamente significativa de la bilirrubina total, bilirrubina directa, ALT, tiempo de protrombina y amonio en sangre, e incremento de la actividad de protrombina. Ninguno de los ensayos clínicos encontró diferencias estadísticamente significativas en lo relativo a la evaluación neurológica. Por el contrario, en una de las series de casos se encontró una mejoría significativa en la puntuación de diversas escalas de evaluación neurológica. Los efectos adversos observados fueron poco frecuentes, en general de carácter leve, y las causas de muerte de los pacientes no se achacaron directamente al tratamiento con el hígado bioartificial. Tampoco se detectó la presencia de retrovirus porcino en las muestras sanguíneas durante todo el seguimiento.

## Limitaciones

Los resultados de esta revisión deben ser valorados con cautela y teniendo en cuenta que no fue posible la realización de un análisis cuantitativo de los datos debido al escaso número de ensayos clínicos recuperados. Si bien la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos, se asume una mayor probabilidad de publicación de trabajos con resultados positivos, no descartando así un posible sesgo de selección en el presente trabajo, ya que se establecieron restricciones en cuanto al idioma de publicación.

## Conclusiones

Los estudios analizados en la presente revisión no mostraron de manera concluyente que el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave mediante hígado bioartificial sea una intervención efectiva en términos de mortalidad y mejoría de los parámetros clínicos, hemodinámicos, metabólicos y bioquímicos, al compararlo con el tratamiento médico estándar. Este hecho se vio reforzado por la alta calidad de los ensayos clínicos. Por otro lado, la ausencia de evaluación de la calidad de vida de los pacientes impidió valorar si la mejoría de la mortalidad encontrada en los trabajos, aunque no significativa, podía justificar la intervención con el hígado bioartificial.

## Executive summary

### Background

Acute-on-chronic liver failure and acute liver failure represents a fulminant deterioration of liver function in patients with or without chronic liver disease. Emergency liver transplantation is currently the only effective therapy for those patients; however, shortage of organ donors limits the number of possible transplantation and is responsible of high mortality in patients on waiting list. The objective of bioartificial liver is to bridge patients with liver failure until a suitable liver allograft is obtained for transplantation or the patient's own liver regenerates sufficiently to resume normal function.

### Objective

The specific objectives are to assess the effectiveness and safety of bioartificial liver in terms of mortality, as well as in terms of clinical, haematological, biochemical or metabolic parameters and adverse effects, in patients with severe liver failure as definitive therapy or as a bridge to transplantation.

### Sources of information

These reference databases were consulted until July 2013: Medline, EMBASE, Web of Science and the Cochrane Library. It was also consulted some full text information sources: The International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Centre for Reviews and Dissemination, The European Medicines Agency, The Food and Drug Administration and The register of clinical studies ClinicalTrials.gov.

It has been also contemplated The World Health Organization, The Centers for Disease Control and Prevention, The Emergency Care Research Institute, The National Institute for Health and Care Excellence, as well as a secondary research from the references of retrieved articles.

### Selection criteria

Systematic reviews and primary studies with at least 10 participants including patients with severe liver failure, both acute and chronic, which were treated with bioartificial liver, were selected. Those papers presented results on mortality, clinical, haematological, biochemical or metabolic parameters and adverse effects. The time limit (studies published after the year 2002) was established taking into account the searching closing date of the systematic review selected as higher quality, which was taken as a reference for updating.

### Extraction and data collection

The extraction of information was performed by a single reviewer. Quality assessment was done by peers. The critical analysis and the level of evidence were established on the basis described by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network for randomized controlled trials and AMSTAR for the assessment of systematic reviews. It was performed a qualitative synthesis of the results.

## Results

520 references were retrieved after eliminating all the duplicates. Finally, there were selected 2 systematic reviews, 1 health technology assessment report and 8 original studies. The two clinical trials retrieved were high quality with low risk of bias. Only selection bias was considered doubtful in an article. The quality of the case series was medium. The intervention with the bioartificial liver not showed as an effective intervention for patients in the clinical trials, that showed only a statistically significant increase of survival when confounding factors were taken into account. Overall survival in the series of cases ranged from 61.5 % to 80 %, with a higher transplant survival. Hemodynamic parameters showed no statistically significant differences in the reviewed clinical trials or they were not specified. Only one clinical trial reported a significant decrease in serum total bilirubin, whereas in the case series was observed after the intervention a statistically significant decrease in total bilirubin, direct bilirubin, ALT, prothrombin time, and ammonium in blood, and increase the activity of prothrombin. None of the trials found statistically significant differences in relation to the neurological evaluation. By contrast, in a case series a significant improvement in scoring of various neurological assessment scales after bioartificial liver treatment was observed. The side effects were infrequent and generally mild. The causes of death of patients were not attributed directly to treatment with the bioartificial liver. Neither the presence of porcine retrovirus was detected in blood samples during follow-up.

## Limitations

The results of this review should be interpreted with caution, taking into account that it was not possible to perform a quantitative analysis of the data due to the small number of clinical trials retrieved. Furthermore, we assume the greater likelihood of publication of papers with positive results. We don't discard the selection bias in our review because of establish limitations on the language of publication, although the study selection was performed based on predefined criteria.

## Conclusions

The studies analyzed in this review did not show conclusively that treatment of patients with severe liver failure with bioartificial liver is an effective intervention in terms of mortality or improvement of clinical, hemodynamic, metabolic and biochemical parameters, as compared to standard medical treatment. This fact is reinforced by the high quality and level of evidence from clinical trials retrieved. Furthermore, the absence of assessment of the quality of life of patients, did not permit evaluation of whether the improvement in the mortality found in the studies, although not significant, could justify intervention with bioartificial liver.

## Introducción

### Nombre de la tecnología

Dispositivo bioartificial extracorpóreo de soporte hepático o hígado bioartificial, a menudo denominados “hígados artificiales”. Los sistemas de soporte bioartificial disponibles en la actualidad son los siguientes:

- *HepatAssist* (desarrollado por Arbios, previamente Circe, Waltham, Massachusetts, EEUU).
- *Extracorporeal Liver Assist Device*, ELAD (desarrollado por Vital Therapies, San Diego, California, EEUU).
- *Bioartificial Liver Support System*, BLSS (desarrollado por Excorp Medical, Minneapolis, Minnesota, EEUU).
- *Modular Extracorporeal Liver support*, MELS (Charité, Berlín, Alemania).
- Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver, AMC-BAL (desarrollado por Academic Medical Center, Amsterdam, Holanda).
- *Radial Flow Bioreactor* (Universidad de Ferrara, Italia).

### Descripción de la tecnología

El hígado bioartificial es un dispositivo extracorpóreo diseñado para suplir la función del hígado y mantener a los pacientes con insuficiencia hepática con vida hasta que se recupera la función hepática o se disponga de un donante para efectuar un trasplante definitivo.

La característica principal del hígado bioartificial, que lo diferencia de otros dispositivos artificiales de soporte hepático, es el uso de hepatocitos humanos o de otros mamíferos (generalmente el cerdo), que permiten suplir aquellas funciones claves del metabolismo perdidas o deterioradas en los pacientes con insuficiencia hepática severa<sup>1</sup>.

#### **Partes del dispositivo y mecanismo de acción:**

El dispositivo consta, por un lado, de un sistema de detoxificación del plasma mediante una serie de filtros mecánicos y por otro lado, del biorreactor, lugar donde se encuentran ubicados los hepatocitos, se produce la función de detoxificación ligada a la actividad del citocromo P450, la ureagénesis (conversión del amoníaco en urea), la síntesis de proteínas y la reposición de los nutrientes perdidos<sup>2</sup>.

La sangre del paciente es derivada a través de un catéter de doble luz hacia el dispositivo, pudiendo ser separada o no (en función del dispositivo) en plasma y células sanguíneas. El plasma o la sangre, pasa a través de un filtro de carbón, un calentador (para mantenerlo a la temperatura corporal normal), un oxigenador y llega finalmente al biorreactor, parte del dispositivo donde se encuentran los hepatocitos. El biorreactor está constituido por un tubo de fibra hueca (cartucho) que contiene, a su vez, numerosas fibras huecas de membranas semipermeables. Las fibras dividen dos compartimentos, un espacio intramembrana, el cual es perfundido con plasma o sangre, y un espacio extramembrana donde se encuentran los

hepatocitos. Esta membrana permite el paso de sustancias de bajo peso molecular de la sangre, de tal modo que pasarían al espacio extramembrana sustancias de deshecho del metabolismo tales como la bilirrubina y el amonio, y al espacio intramembrana la urea, la albúmina, factores de coagulación, etc, quedando así depurada la sangre o el plasma, el cual sería vuelto a unir con las células sanguíneas y retornado al paciente<sup>2,3</sup>.

#### **Tipos de dispositivos:**

Los dispositivos existentes se basan en diferentes modelos de biorreactores y hepatocitos procedentes de diversas fuentes y líneas celulares. A continuación se detallan las características específicas de cada dispositivo:

- *HepatAssist*<sup>1,2,4</sup>: fue el primer dispositivo de soporte hepático bioartificial aceptado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en estudios clínicos. Combina un circuito de perfusión que contiene columnas de carbón activado revestidas de celulosa, un oxigenador / calentador y un biorreactor extra corporal de fibra hueca cargado con cerca de  $7 \times 10^9$  hepatocitos porcinos criopreservados en el espacio extracapilar, todo ello combinado en una máquina de plasmaféresis convencional.
- *Extracorporeal Liver Assist Device* (ELAD)<sup>1,2</sup>: se basa en un biorreactor de fibra hueca convencional cargado con la línea celular C3A derivada de hepatoblastoma humano (HepG2). Las células se colocan dentro de un espacio extracapilar separados del plasma por las membranas capilares. El plasma de la sangre pasa a través de un filtro de carbón y de un oxigenador de membrana antes de entrar en el biorreactor<sup>a</sup>.
- *Bioartificial Liver Support System* (BLSS)<sup>1,2</sup>: utiliza hepatocitos porcinos en un biorreactor constituido por una única fibra hueca con perfusión de sangre completa (plasma y células).
- *Modular Extracorporeal Liver support* (MELS)<sup>1</sup>: este dispositivo consta de tres haces de capilares entrelazados para cultivo de hepatocitos en una carcasa de poliuretano. Estos haces capilares sirven para oxigenar y perfundir el cultivo celular con plasma del paciente. Una característica única del sistema MELS es que puede utilizar tanto hepatocitos porcinos primarios como hepatocitos humanos aislados a partir de hígados no aptos para el trasplante.
- *Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver* (AMC-BAL)<sup>5</sup>: consiste en un biorreactor de fibra hueca (con un armazón de polisulfona) conectado en paralelo a un sistema de plasmaféresis, que usa de 10 a  $14 \times 10^9$  hepatocitos porcinos unidos en una configuración tridimensional. El plasma del paciente fluye a través del biorreactor y entra en contacto directamente con los hepatocitos que están unidos a una matriz de poliéster y se encuentran estrechamente rodeados por capilares a través de los cuales son oxigenados.
- *Radial Flow Bioreactor*: emplea una pantalla de poliéster de un grosor máximo de 1 micrómetro ( $\mu\text{m}$ ) y un filtro de  $0,4\mu\text{m}$ . Constituido por hepatocitos porcinos primarios.

<sup>a</sup> BME240. *Liver Assist Devices for treatment of liver failure*. [Internet]. UCIRVINE University of California; 2007. (Acceso el 15 jul 2013) URL: <http://bme240.eng.uci.edu/students/07s/hmorita/bal.html>

## Estado de desarrollo de la tecnología

Se desconoce la aprobación para su comercialización de ningún dispositivo bioartificial extracorpóreo de soporte hepático (hígado bioartificial) por la FDA o por la *Conformité Européenne* (CE). Tampoco consta, a fecha de julio de 2013, que ninguno de estos dispositivos tenga la aprobación previa a su comercialización o proceso de comercialización 510(k) por la FDA. Por otro lado, sí que se ha permitido el uso de *HepatAssist*, ELAD y BLSS en estudios clínicos<sup>3</sup>, éste último en fase II/III de investigación<sup>1</sup>.

## Difusión

Se desconoce la difusión de los dispositivos bioartificiales extracorpóreos de soporte hepático que, hasta la fecha, sólo han sido utilizados con fines de investigación.

En España, no se dispone de información sobre su uso dentro del sistema sanitario público o privado, aunque se sabe que también han sido empleados en el contexto de ensayos clínicos<sup>6</sup>.

## Tecnologías alternativas

### Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte de la insuficiencia hepática consiste en la aplicación de una serie de procedimientos que tienen como objetivo mejorar el pronóstico de los pacientes. En los pacientes con fallo hepático fulminante, es clave el control del edema cerebral, mientras que en aquellos con insuficiencia hepática crónica agudizada predominan otras complicaciones como la disfunción renal, la hemorragia varicosa o las infecciones bacterianas.

El manejo debería incluir la canalización de una vena y una arteria centrales que permitirán la monitorización intravascular y la perfusión de fármacos y fluidos (posibilitando la corrección de parámetros bioquímicos, electrolíticos y la estabilización hemodinámica), una sonda urinaria, un tubo nasogástrico y un tubo orotraqueal si la encefalopatía alcanza los grados<sup>7</sup> III-IV. Las principales complicaciones y sus tratamientos se detallan a continuación:

1. Edema cerebral: monitorización de la presión intracraneal, hiperventilación para mantener una presión arterial de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub> 25-30 mmHg), administración de manitol, hemodiálisis o hemofiltración y finalmente la inducción del coma.
2. Insuficiencia renal: evitar la hipotensión arterial y los fármacos neurotóxicos, administración de dopamina y finalmente la hemodiálisis o hemofiltración.
3. Disfunción circulatoria: canalización de la arteria pulmonar y medida de indicadores de hipoxia tisular, evitando la vasoconstricción. En caso de hipotensión se emplearían fármacos vasopresores<sup>8</sup>.
4. Complicaciones hemorrágicas: los pacientes con insuficiencia hepática pueden desarrollar coagulopatía severa y hemorragia, sobre todo del tracto gastrointestinal debido a la disminución de la capacidad de síntesis de factores de la coagulación, por lo que deberán recibir profilaxis frente a úlceras por estrés con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina<sup>9</sup>. La administración de plasma sólo está indicado en los casos de hemorragia y antes de procedimientos invasivos<sup>7</sup>.



5. Hipoglucemia: monitorización de los niveles de glucosa y administración de soluciones hipertónicas intravenosas.
6. Complicaciones respiratorias: Además de la neumonía, más de 1/3 de pacientes con insuficiencia hepática fulminante puede tener edema pulmonar<sup>7</sup>. La ventilación mecánica con presión espiratoria final positiva puede ser necesaria en estos casos.
7. Otras complicaciones: alcalosis respiratoria, hiponatremia, hipofosfatemia, etc.

La N-acetilcisteína se usa como terapia específica de la intoxicación por acetaminofén aunque hay estudios que sugieren que podría ser útil en pacientes con insuficiencia hepática aguda debida a otras causas<sup>10</sup>. Otros fármacos empleados son el uso de enemas de limpieza (útil en los pacientes con insuficiencia hepática crónica) y los beta-bloqueantes<sup>11</sup> (indicados en pacientes con cirrosis y varices esofágicas, para prevenir su rotura).

Los pacientes con encefalopatía deberán ser evaluados neurológicamente para valorar la existencia de progresión. Asimismo, dado el mayor riesgo de infección y sepsis por diversos patógenos<sup>7</sup> se recomienda que estos pacientes, incluso aquellos asintomáticos, sean evaluados con cultivos periódicos de vigilancia<sup>12</sup>.

### **Técnicas de diálisis convencional**

Las técnicas de diálisis convencional (hemodiálisis, hemofiltración, etc.) sólo son capaces de eliminar las toxinas hidrosolubles. No obstante, como la mayoría de las toxinas hepáticas están ligadas a albúmina, se requieren técnicas adicionales para eliminarlas<sup>1</sup>.

### **Dispositivos artificiales extracorpóreos de soporte hepático no biológicos**

Los dispositivos artificiales extracorpóreos de soporte hepático no biológicos, también denominados sistemas de soporte hepático artificial, fueron los primeros intentos para proporcionar soporte hepático temporal en la insuficiencia hepática aguda. Son sistemas puramente mecánicos, basados en la depuración plasmática de toxinas.

Los sistemas de soporte hepático artificial incluyen:

- Sistema de recirculación molecular adsorbente (MARS): desarrollado en la Universidad de Rostock, Alemania, consiste en un sistema de hemodiálisis extracorpórea con tres circuitos diferentes: sanguíneo, de albúmina y de diálisis de bajo flujo. El circuito sanguíneo utiliza un acceso venovenoso por catéter de doble luz y una máquina de hemodiálisis convencional que elimina las sustancias hidrosolubles y propulsa la sangre hacia un filtro de alto flujo impermeable a la albúmina<sup>13</sup>. El lado opuesto de esta membrana constituye el circuito secundario y está formado por 600 ml de una solución de albúmina humana al 20 % que constituye el líquido dializador que, puesto en contacto con la sangre, hace que las sustancias con capacidad de unión atraviesen la membrana de polisulfona, perforada con una superficie de adsorción de 2,2 m<sup>2</sup> y poros que no permiten el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kilodaltons<sup>4</sup> (kDa), y se unan a ella<sup>1,13</sup>. La albúmina en este segundo circuito es renovada mediante el paso sucesivo a través de una columna de carbón activado y columnas de una resina de intercambio iónico. Posteriormente, el dializado pasa a través de una membrana de diálisis convencional de bajo flujo, donde se dializa con un *buffer* de bicarbonato para eliminar las moléculas hidrosolubles (creatinina, urea y amonio). MARS permite tanto la eliminación de toxinas ligadas a proteínas, como la eliminación de toxinas hidrosolubles<sup>2</sup>.

- *Prometheus system*: desarrollado por Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Alemania, combina la separación fraccional del plasma y un método de adsorción<sup>13</sup> (proceso de atracción de las moléculas o iones de una sustancia en la superficie de otra) con la hemodiálisis de alto flujo, usando una membrana albúmino permeable con un tamaño máximo de los poros de 250 kDa. A diferencia de MARS, donde la membrana es impermeable a la albúmina, en Prometheus las toxinas ligadas a la albúmina pasan a través de una membrana para posteriormente atravesar una resina neutra y otra resina intercambiadora de aniones. La albúmina del paciente es así depurada de las toxinas no empleándose, por tanto, albúmina exógena<sup>1,4</sup>. Una vez depurado el plasma éste es devuelto al paciente. Prometheus logra mejorar la depuración de las toxinas ligadas a la albúmina y las toxinas hidrosolubles de bajo peso molecular<sup>2</sup>.
- Diálisis de albúmina de un único paso (SPAD): emplea una solución de albúmina a baja concentración (5 %), a diferencia de MARS, que se desecha en un hemofiltro tras un único pase con la sangre del paciente. SPAD es comparable a MARS en eficacia respecto a parámetros clínicos y de laboratorio<sup>1</sup>.
- Terapia selectiva de filtración plasmática (SEPET): sistema actualmente en evaluación clínica. Utiliza una fibra hueca con una membrana porosa que permite el paso de moléculas con un peso molecular menor de 100 kDa preservando de esta manera las proteínas del complemento, inmunoglobulinas, factores de coagulación y del factor de crecimiento de hepatocitos. Una parte de la albúmina del paciente es perdida debido al tamaño del poro del filtro y tiene que ser reemplazada. El fluido eliminado es reemplazado por albúmina, plasma fresco congelado y electrolitos<sup>1</sup>.

## Tipo de tecnología

Tratamiento

## Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalaria

## Indicaciones

El hígado bioartificial está diseñado para mantener con vida a los pacientes con insuficiencia hepática grave (insuficiencia hepática aguda o fulminante e insuficiencia hepática crónica agudizada) hasta que el propio hígado recupere su función, o bien, como puente al trasplante, es decir, hasta que se encuentre un donante de hígado adecuado para el trasplante<sup>3</sup>. No obstante, los sistemas de soporte hepático actualmente disponibles, no están aprobados ni se recomiendan, fuera de los estudios clínicos<sup>3,14</sup>.

La insuficiencia hepática crónica es el lento y progresivo estadio final común de una serie de enfermedades hepáticas crónicas y otras condiciones, que incluyen infecciones virales, el abuso de drogas o alcohol, y enfermedades genéticas<sup>3</sup>.

La insuficiencia hepática crónica agudizada, supone un deterioro fulminante de la función hepática en pacientes con una enfermedad hepática crónica de base. Este deterioro, puede estar desencadenado por causas hepáticas como hepatitis alcohólica, fármacos, hepatitis viral, trombosis venosa viral y hepatitis isquémica, o extrahepáticas: traumatismos, cirugía, sangrado de varices o infecciones<sup>15</sup>. En estas formas de fallo hepático, la regeneración del hígado se ve dificultada por el acúmulo de toxinas tales como el amonio o el ácido nítrico<sup>2</sup>, siendo las principales causas de muerte las secundarias a sepsis y a fallo multiorgánico.

La insuficiencia hepática aguda, a veces también denominada como insuficiencia hepática fulminante, es el término aplicado a un inusual síndrome clínico resultante de una rápida pérdida de la función de los hepatocitos, con el consiguiente deterioro de la función hepática que origina trastornos de la coagulación y encefalopatía en individuos sin enfermedad hepática o cirrosis previa<sup>15,16</sup>. La presentación ha sido definida, según los criterios de O'Grady<sup>16</sup>, en función del intervalo desde el inicio de los síntomas (ictericia) hasta la aparición de la encefalopatía como:

- Hiperaguda (< 7 días): las etiologías más frecuentes son el acetaminofén, virus de las hepatitis A (VHA) y B (VHB). Este subgrupo posee una mayor frecuencia de edema cerebral y su sobrevida sin trasplante hepático es de alrededor de 37 %,
- Aguda (8 – 28 días): las causas más frecuentes son virus y fármacos. La sobrevida sin trasplante hepático es de sólo 7 a 10 %,
- Subaguda (5 – 12 semanas): Las etiologías más frecuentes son hepatitis no-A, no-E. Estos pacientes poseen una mayor frecuencia de hipertensión portal y de insuficiencia renal y la sobrevida sin trasplante hepático es aproximadamente 14%.

Las principales causas de muerte en estos pacientes son la hipertensión intracraneal secundaria a edema cerebral, infecciones o el fallo multiorgánico.

El hígado desempeña múltiples funciones de carácter inmune, metabólico, sintético y excretor, que juegan un papel fundamental en la función de otros órganos y en la homeostasis del organismo<sup>1</sup>. Las sustancias tóxicas de la sangre pueden dividirse en hidrosolubles (amoníaco, aminoácidos aromáticos, creatinina, interleuquina, interleuquina-6, GABA, urea, triptófano, etc) y en ligadas a albúmina (bilirrubina, benzodiazepinas, ácidos biliares, citoquinas, protoporfirinas, ácidos grasos de cadena corta y media, óxido nítrico, etc). La insuficiencia hepática consiste en el deterioro de la función hepática que hace que estas toxinas se acumulen pudiendo contribuir a la patogénesis del daño hepático, inhibiendo la regeneración del hígado, la inestabilidad hemodinámica y el fallo multiorgánico. Clínicamente, la insuficiencia hepática se caracteriza por la aparición de encefalopatía hepática, ictericia, edema cerebral y coagulopatía<sup>1</sup>.

## Número de pacientes

Según datos procedentes de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) el número de altas hospitalarias del 2010 en EE.UU. con enfermedad hepática crónica y cirrosis como primer diagnóstico (código 571 de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su novena edición, CIE-9) fue de 101 mil y el número de fallecidos en EE.UU. ese mismo año y por esa condición (causas de muerte basados en los códigos CIE-10: K70, K73 y K74) fue de 31.903, con una tasa de 10,3 fallecidos por 100.000 habitantes<sup>b</sup>. En España, utilizando los mismos criterios de búsqueda, el número de altas hospitalarias en el año 2010 fue de 18.277 siendo la tasa bruta de mortalidad de 10,46 por 100.000 habitantes. En Andalucía la tasa bruta de mortalidad fue de 13,32 por 100 mil habitantes<sup>c</sup>.

La insuficiencia hepática aguda afecta a unos 2.000 pacientes al año en EE.UU. y constituye aproximadamente el 7 % de los trasplantes hepáticos anuales. El número de trasplantes recogidos en el registro español de trasplante hepático (RETH) en el año 2013

<sup>b</sup> *Centers for Disease Control (CDC). National Center for Health Statistics. Chronic liver disease and cirrhosis. 2010. [internet]. Último acceso: julio de 2013. URL: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/liverdis.htm>*

<sup>c</sup> *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Consulta Interactiva del SNS. [internet]. Último acceso: julio de 2013. URL: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>*

fue de 1.093 constituyendo el fallo agudo/subagudo el 4,9 % de todas las causas del primer trasplante en el periodo comprendido entre 1984 – 2013, mientras que la cirrosis hepatocelular (sin cáncer) supone el 54,1 % para el mismo periodo. Esto supuso para el periodo 2010 – 2013, 116 trasplantes para el fallo agudo / subagudo y 1.316 trasplantes para la cirrosis<sup>d</sup>.

---

<sup>d</sup> Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados 2013. [internet]. Último acceso: enero de 2015. URL: <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202013.pdf>

## Justificación

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta, prioriza y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

La insuficiencia hepática crónica grave y la insuficiencia hepática aguda, suponen un deterioro fulminante de la función hepática en pacientes con o sin una enfermedad hepática crónica de base, respectivamente. El trasplante hepático completo de emergencia, es actualmente el único tratamiento efectivo para estos pacientes con pocas probabilidades de recuperación espontánea<sup>14</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de órganos limita el número de trasplantes posibles y es responsable aproximadamente de un 15% de la mortalidad de los pacientes en lista de espera<sup>2</sup>. El tratamiento de los estadios finales de la insuficiencia hepática crónica y diversas enfermedades hepáticas metabólicas también se basan en el trasplante hepático completo, sin embargo, a pesar del empleo innovador de trasplantes de una parte del hígado procedente de donantes vivos<sup>17</sup>, las necesidades de los pacientes aún no han sido satisfechas. El objetivo del hígado bioartificial es, por tanto, servir de puente a los pacientes con insuficiencia hepática hasta disponer de un hígado adecuado para el trasplante o, que el propio hígado recupere su función normal<sup>1,2</sup>.

## Objetivos

Los objetivos generales de los informes de evaluación de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

***¿Cuál es la seguridad y efectividad del tratamiento con el hígado bioartificial en los pacientes con insuficiencia hepática grave, en términos de mortalidad, parámetros clínicos, hematológicos, bioquímicos, metabólicos y efectos adversos?***

Los objetivos específicos se centran en valorar la efectividad y seguridad del hígado bioartificial en términos de mortalidad, parámetros clínicos, hematológicos, bioquímicos, metabólicos y efectos adversos en los pacientes con insuficiencia hepática grave, como terapia definitiva o puente al trasplante.

## Material y métodos

### Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA<sup>e</sup>. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane. La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa. El método seguido para establecer el nivel de evidencia fue el descrito por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)<sup>f</sup>.

### Búsqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases de datos referenciales, la lectura crítica de la literatura localizada, la síntesis de los resultados y la valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud. Las siguientes bases de datos referenciales fueron consultadas hasta junio de 2013: MedLine, EMBASE, *Web of Science* y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en la FDA y en el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

Se realizó una revisión manual en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como, la Organización Mundial para la Salud (OMS), CDC, *The Emergency Care Research Institute* (ECRI), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

Sólo se establecieron límites temporales (publicados a partir del año 2002) en la selección de estudios sin grupo control ya que, en la exploración realizada previamente se localizó una revisión sistemática<sup>18</sup> de alta calidad publicada en 2009 cuyo objetivo era similar al abordado en el presente documento, con fecha de búsqueda de la literatura hasta septiembre de 2002.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

### Criterios de selección de los artículos recuperados

#### Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes con insuficiencia hepática grave, tanto aguda como crónica.
- **Intervención:** hígado bioartificial.

<sup>e</sup> Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11.

<sup>f</sup> *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgo: SIGN; 2011. Available from: [www.sign.as.uk](http://www.sign.as.uk). Acceso: 08-07-2013.

- **Resultados:** seguridad y efectividad en términos de mortalidad, parámetros clínicos, hematológicos, bioquímicos, metabólicos y efectos adversos.

### Criterios de exclusión:

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- *Abstracts* a congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporten resultados significativamente relevantes.
- Estudios con menos de 10 participantes.
- Estudios publicados en chino.
- Estudios sin grupo control publicados con anterioridad al año 2002.

### Extracción de los datos

Toda la información fue extraída de los artículos seleccionados por un solo revisor. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como la supervivencia, parámetros clínicos y metabólicos así como la frecuencia y severidad de reacciones adversas para la evaluación de la seguridad.

### Evaluación de la calidad metodológica

Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizaron la herramienta y las recomendaciones de SIGN<sup>g</sup> para ensayos clínicos y revisiones sistemáticas y la herramienta AMSTAR<sup>h,i</sup> para revisiones sistemáticas. La evaluación de la calidad de las series de casos se realizó según las plantillas de lectura crítica de OSTEBA.

---

<sup>g</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50. A guideline developer's handbook. Edinburgo: SIGN; 2011. Available from: [www.sign.as.uk](http://www.sign.as.uk). Acceso: 01-09-2013.

<sup>h</sup> Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20.

<sup>i</sup> Shea B y col. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One.* 2007;2(12):e1350.



## Resultados

### Resultado de la búsqueda

Como resultado de la búsqueda se recuperaron 532 referencias bibliográficas. Después de eliminar las 12 referencias duplicadas, se procedió a la selección de las citas por título y resumen, según los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente. Se recuperaron 34 artículos a texto completo, 23 de los cuales se descartaron en el posterior proceso de discriminación, quedando para su análisis 11 artículos, de los que uno fue un informe de síntesis de tecnologías emergentes<sup>3</sup>, 2 fueron revisiones sistemáticas<sup>18,19</sup>, 2 ensayos clínicos aleatorizados<sup>20,21</sup> y 6 series de casos<sup>22-27</sup> (Anexo 2).

### Descripción y calidad de los artículos

#### Informe de Síntesis de Tecnología Emergente

En el año 2012, la *Health Technology Assessment Information Service*<sup>TM</sup> publicó un informe de evaluación sobre el papel de los sistemas de soporte hepático, artificiales o bioartificiales, en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en las bases de datos referenciales PubMed y *The Cochrane Library*, asimismo se buscaron documentos relevantes en páginas web seleccionadas. Se recopilaron 1 revisión sistemática<sup>28</sup>, 2 ensayos clínicos aleatorios<sup>29,30</sup>, 2 series de casos<sup>26,31</sup> y 7 revisiones narrativas<sup>32-38</sup>. Ni la revisión sistemática ni los 2 ensayos clínicos controlados se incluyeron en la presente revisión al estar en chino. Tampoco se incluyeron las revisiones narrativas, al ser los estudios no originales un criterio de exclusión. Una de las series de casos<sup>26</sup> fue recuperada y evaluada en la presente revisión, no siendo incluida la segunda serie de casos<sup>31</sup> por estar también en chino.

Los autores no ofrecieron conclusiones propias sino que se limitaron a exponer los resultados y las conclusiones extraídas de los resúmenes de la revisión sistemática y de los ensayos clínicos aleatorios revisados. En la Tabla 1 se resumen los principales estudios analizados en el informe de síntesis y las conclusiones presentadas.

**Tabla 1. Principales estudios analizados en el informe ECRI y conclusiones de los resúmenes recuperados**

Autor, año	Pacientes (n)	Intervención	Conclusiones de los resúmenes
<b>Revisión sistemática</b>			
<b>Liu, 2009</b> <sup>28</sup>	12 ECA que incluyeron 479 pacientes	10 trabajos - Soporte hepático: artificial - Población: insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática crónica agudizada	- Insuficiencia hepática aguda: no efecto significativo sobre la mortalidad - Insuficiencia hepática crónica agudizada: reducción de la mortalidad
		2 trabajos - Soporte hepático bioartificial en la insuficiencia hepática aguda	Disminución de las tasas de mortalidad tanto en la insuficiencia hepática aguda como en la crónica agudizada
<b>Ensayos clínicos controlados</b>			
<b>You, 2011</b> <sup>29</sup>	Insuficiencia hepática crónica agudizada (12)	HBALSS	El HBALSS fue seguro y efectivo en los pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada
		Grupo control: intercambio plasmático	
<b>Luo, 2006</b> <sup>30</sup>	Estadios medio y final de hepatitis severa crónica (120)	H1: MARS + BAL C1 (grupo control): MARS	En el tratamiento de los estadios medio y final de la hepatitis severa crónica, los niveles de bilirrubina total en suero, endotoxina y amoniaco, actividad de protrombina, niveles de alfa-feto-proteína y síntomas clínicos decrecieron en mayor medida en los grupos H1, H2 y H3 que en los grupos control (C1, C2 y C3). Además, los tratamientos en H1 y H2 fueron mejores que los usados en H3 y pueden mejorar las funciones hepática y renal evitando el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánico
		H2: SPE + CHDF + BAL C2 (grupo control): SPE + CHDF	
		H3: SPE + HP + BAL C3 (grupo control): SPE + HP	
BAL: hígado bioartificial; CHDF: hemodiafiltración continua; ECA: ensayo clínico aleatorizado; H: Grupo tratado con el sistema hígado bioartificial; HBALSS: sistema de soporte hepático bioartificial híbrido; HP: hemoperfusión; MARS: molecular absorbent and recirculating system; SPE: Intercambio plasmático lento.			

## Revisiones Sistemáticas

Se han seleccionado dos revisiones sistemáticas, Liu *et al.*<sup>18</sup>, publicada en 2009 por la Colaboración Cochrane y Stutchfield *et al.*<sup>19</sup> publicada en 2011. Ambas revisiones estudiaron el hígado artificial y bioartificial sin desagregar los resultados según el tipo de dispositivo empleado. Por este motivo, resultaría difícil la obtención de conclusiones a partir de estas revisiones sistemáticas sobre la efectividad de los dispositivos bioartificiales. Por ello, todos los estudios sobre hígado bioartificial fueron recuperados y analizados en la presente revisión.

La revisión de Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>, incluyó un metaanálisis de ocho ensayos clínicos aleatorizados sobre dispositivos de soporte hepático extracorpóreo, 2 de ellos sobre hígado bioartificial y los 6 restantes sobre sistemas de soporte hepático artificiales, comparando su efecto con la terapia médica estándar en la insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática crónica agudizada. De los 2 trabajos que estudiaron el hígado bioartificial, uno de ellos, Ellis *et al.*<sup>21</sup>, fue también incluido en la revisión sistemática publicada por la Colaboración Cochrane<sup>18</sup>. Ambos trabajos<sup>20,21</sup> se analizaron individualmente en la presente revisión. El principal resultado fue la mortalidad, tanto para la insuficiencia hepática aguda

como para la insuficiencia hepática crónica agudizada, al fin del periodo de seguimiento máximo de los estudios incluidos, el cual osciló entre 30 y 180 días y la mortalidad a corto plazo evaluada a los 7 y/o 10 días.

Liu *et al.*<sup>18</sup> incluyeron 2 ensayos clínicos en los que compararon sistemas artificiales de soporte hepático entre sí y 12 ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó el efecto de los sistemas artificiales (10 trabajos) o bioartificiales<sup>21,39</sup> con la terapia médica estándar en la insuficiencia hepática severa. Stevens *et al.*<sup>39</sup> fue publicado como resumen, por lo que tan sólo Ellis *et al.*<sup>21</sup> cumplió los criterios de inclusión definidos en la presente revisión, siendo rescatado para su análisis individual. Los autores realizaron un metanálisis para la síntesis de los resultados sobre mortalidad al final del periodo de seguimiento máximo, que fue en la mayoría de los pacientes incluidos, un mes aproximadamente.

### *Descripción de la población*

El rango osciló entre 355 pacientes (198 participantes con insuficiencia hepática aguda y 157 con insuficiencia hepática crónica agudizada) en la revisión de Stutchfield *et al.*<sup>19</sup> y 483 pacientes (354 participantes con insuficiencia hepática aguda y 129 con insuficiencia hepática crónica agudizada) en la revisión de Liu *et al.*<sup>18</sup> La población se compuso de hombres en una proporción del 58 % (rango 33 % a 87 %) y una mediana de edad de todos los participantes de 38 años (rango 26 a 53 años) en la revisión de Liu *et al.*<sup>18</sup> Se desconocen los datos de distribución de edad y sexo en la revisión de Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>

### *Descripción de la intervención*

#### **Grupo experimental**

Los sistemas bioartificiales de soporte hepático empleados fueron ELAD<sup>21</sup> y HepatAssist<sup>39</sup>.

#### **Grupo control**

Ambos trabajos emplearon terapia médica estándar en el grupo control, que incluyó: sustitución de electrolitos, sustitución de fluidos, terapia antiácido y N-acetilcisteína.

### *Descripción de la calidad*

De acuerdo a los criterios establecidos, la calidad de ambas revisiones fue alta (nivel de evidencia 1++) (Anexos 3 y 4).

La búsqueda bibliográfica incluyó las bases de datos Medline, Embase y *The Cochrane Library*, entre otras, brindándose la estrategia de búsqueda. Tres investigadores independientes seleccionaron los trabajos que fueron incluidos y llevaron a cabo la extracción de los datos, haciendo poco probable el sesgo de selección. En Liu *et al.*<sup>18</sup>, se tuvo en cuenta el método de aleatorización, el enmascaramiento y el seguimiento como medida de la calidad metodológica de los ensayos, si bien no se empleó ninguna herramienta específica de evaluación crítica de la calidad, mientras que en Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>, los estudios fueron evaluados de acuerdo con los criterios de CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

En cuanto al metaanálisis, en ambos estudios se llevó a cabo usando un modelo de efectos aleatorios, al prever la heterogenicidad de los ensayos, la cual fue estimada mediante la prueba de  $\chi^2$ , en Liu *et al.*<sup>18</sup>, y el estadístico Q de Cochran, en Stutchfield *et al.*<sup>19</sup> El metaanálisis comparó en Liu *et al.*<sup>18</sup>, los sistemas de soporte frente a la terapia médica estándar para los resultados de mortalidad a los 30 días postrasplante (12 estudios), mejoría clínica que permita el trasplante (4 estudios), mejoría de la encefalopatía hepática (8 estudios)

y se evaluó además la seguridad en 6 estudios. También se realizó un metaanálisis<sup>18</sup> que comparó diferentes sistemas de soporte artificiales para el resultado de mortalidad a los 30 días postrasplante (2 estudios). En Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>, el metaanálisis comparó los sistemas de soporte frente a la terapia médica estándar para los resultados de mortalidad en la insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática crónica agudizada al máximo tiempo de seguimiento. En Liu *et al.*<sup>18</sup>, se realizó una exploración de la heterogeneidad a través de una meta-regresión en la cual se evaluó el efecto de la intervención sobre la mortalidad en función de las siguientes covariables: tipo de insuficiencia hepática, media de edad, proporción de hombres, año de publicación, tipo de sistema de soporte, calidad metodológica y estado de la publicación (abstract o texto completo). Si la meta-regresión indicaba una asociación significativa entre las covariables y el efecto de la intervención, se calculaba el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza al 95 % (IC 95 %) en un metaanálisis estratificado. En el metaanálisis de Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>, no fue posible realizar el estudio de las causas de heterogeneidad por no disponer de la información adicional requerida para ello.

El sesgo de publicación se evaluó en ambas revisiones, mediante la prueba del gráfico en embudo (*funnel plot*). En caso necesario se empleó, en el estudio de Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>, el método *failsafe* N. En ninguna de las dos revisiones se utilizó la regresión lineal de Egger ni la correlación de rangos de Begg. En la revisión de Liu *et al.*<sup>18</sup>, señalaron que la oportunidad de publicación de los estudios se incrementó significativamente si el resultado era positivo. En la revisión de Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>, la inspección del gráfico en embudo no sugirió sesgo de publicación, aunque la interpretación fue limitada por el pequeño número de estudios.

## Resultados

### Mortalidad

En la revisión de Liu *et al.*<sup>18</sup>, los sistemas de soporte, globalmente, no disminuyeron significativamente la mortalidad comparados con la terapia médica estándar (RR: 0,86; IC 95 %: 0,65 – 1,12). Sin embargo, la tendencia indicó una mejora en la insuficiencia hepática aguda (RR: 0,70; IC 95 %: 0,49 – 1,00;  $p = 0,05$ ) aunque el riesgo relativo no fue significativo en ninguno de los estudios contenidos en la revisión<sup>19</sup>. Así, el análisis estratificado realizado por Liu *et al.*<sup>18</sup> no corroboró dicha mejoría (RR: 0,91; IC 95 %: 0,71 – 1,29).

En la insuficiencia hepática crónica agudizada, los resultados fueron de nuevo contradictorios. En un trabajo<sup>18</sup> los sistemas de soporte artificial (ninguno de los estudios que evaluaron este resultado usaron los sistemas bioartificiales) parecieron reducir la mortalidad en un 33 % (RR: 0,67; IC 95 %: 0,51 – 0,90). Sin embargo, en Stutchfield *et al.*<sup>19</sup> no se hallaron diferencias entre los grupos al final del seguimiento (RR: 0,87; IC 95 %: 0,64 – 1,18;  $p = 0,37$ ), ni en la mortalidad a corto plazo (7 – 10 días) tanto en la insuficiencia hepática crónica agudizada (RR: 0,70;  $p = 0,20$ ) como en la aguda (RR: 0,69;  $p = 0,20$ ). Esta medida de resultado podría considerarse una medida indirecta de efectividad de los sistemas de soporte hepático como puente al trasplante, ya que consideraron que la mortalidad en la lista de espera al trasplante es mayor durante los 5 primeros días en la insuficiencia hepática severa<sup>19</sup>.

### Mejoría que permita el trasplante

Los sistemas de soporte hepático no influyeron en la mejoría clínica (RR: 0,87; IC 95 %: 0,73 – 1,05)<sup>18</sup>.

### Mejoría de la encefalopatía hepática

Los sistemas de soporte disminuyeron el número de pacientes con empeoramiento de la encefalopatía hepática en un 33 % (RR: 0,67; IC 95 %: 0,52 – 0,86)<sup>18,19</sup>.

## Efectos adversos

El efecto adverso más importante pareció ser la hemorragia, que fue registrada como grave en 3 estudios (3/27 pacientes). Otras complicaciones graves fueron la infección sistémica (5/76 pacientes; n = 2 estudios), la coagulación intravascular diseminada (1/10 pacientes; n = 1 estudio) y el shock alérgico (1/64 pacientes; n = 1 estudio).

Los efectos adversos no graves fueron: hemorragia menor, elevación de la presión intracraneal, hipotensión e hipersensibilidad<sup>18</sup>. No obstante, en Stutchfield *et al.*<sup>19</sup>, no hallaron diferencias significativas en cuanto a efectos adversos en ambos grupos.

## Artículos Originales

Se seleccionaron 2 ensayos clínicos aleatorios<sup>20,21</sup> y 6 series de casos<sup>22-27</sup>.

### Ensayos clínicos aleatorios

Sólo uno de los ensayos clínicos seleccionados especificó la fase de investigación<sup>20</sup> (II/III). El objetivo principal de los trabajos fue evaluar la seguridad y eficacia de los dispositivos de soporte hepático bioartificiales empleados en cada ensayo.

Respecto al lugar de desarrollo de la investigación, un trabajo fue llevado a cabo en el Reino Unido (Ellis *et al.*<sup>21</sup>) y el otro (Demetriou *et al.*<sup>20</sup>) tuvo un carácter multicéntrico, desarrollándose en diferentes países de Europa y en EEUU.

### Descripción de la población

El número de pacientes incluidos en los estudios osciló entre los 24 pacientes del estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup> y los 171 pacientes del estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>. En este último, la población global estuvo constituida por pacientes con insuficiencia hepática fulminante, insuficiencia hepática subfulminante e insuficiencia hepática postrasplante. En el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, los pacientes fueron estratificados en dos subpoblaciones en función del resultado predecible, cada una de ellas con su sistema de aleatorización (Tabla 2):

- Grupo I: constituido por aquellos pacientes con una posibilidad de recuperación espontánea entre el 30 % – 50 %. Los pacientes además tuvieron que cumplir las siguientes características:
  - Hepatotoxicidad por acetaminofén  $\leq$  72 horas de la sobredosis: IND (*International normalized ratio*)  $> 7$  con PT (tiempo de protombina) = 98 segundos.
  - Hepatotoxicidad por acetaminofén  $> 72$  horas post-sobredosis: IND  $> 2,5$  con PT = 35 segundos junto con la presencia de encefalopatía en grado III e insuficiencia renal (creatinina en suero  $> 300$   $\mu\text{mol/L}$ ).
  - Para el resto de causas de insuficiencia hepática: tener 2 de los 5 criterios de indicación de trasplante (edad  $> 40$  años, causa presumible de hepatitis no-A no-B o de enfermedad hepática relacionada con fármacos, ictericia por encefalopatía  $> 7$  días, bilirrubina en suero  $> 300$   $\mu\text{mol/L}$  o un IND  $> 3,6$  (PT = 50 segundos).
- Grupo II: pacientes con criterios de trasplante con las siguientes características:
  - Hepatotoxicidad por acetaminofén: Ph sanguíneo arterial  $< 7,3$  tras repleción de volumen o encefalopatía en grado III en la presencia de un IND  $> 8$  (PT de 100 segundos) y una creatinina en suero  $> 300$   $\mu\text{mol/L}$ .

- Para el resto de causas de insuficiencia hepática: tener 3 de los 5 criterios de indicación de trasplante.

La distribución del número de pacientes en los grupos de la intervención a estudio y en los grupos control fue equitativa en ambos trabajos. La población se compuso de mujeres en una proporción que osciló entre el 50 % y el 70,2 %, con una edad media entre los 30 y 37 años (rango 10 a 69), similar en grupo control e intervención. En la Tabla 3 se describen la población, intervención y etiología de la insuficiencia hepática aguda.

La etiología más frecuente de la insuficiencia hepática aguda en el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, fue la sobredosis por acetaminofén cuya distribución entre los grupos intervención y los grupos control fue de 67 % vs. 75%. En el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, las causas de la insuficiencia hepática se clasificaron en: conocidas (que incluyó las hepatitis víricas, el acetaminofén y otros fármacos e intoxicaciones químicas) y las no conocidas. Las causas conocidas fueron las más frecuentes y, si bien no fueron desagregadas, se distribuyeron globalmente de manera equiparable en el grupo de la intervención y en el grupo control (55% vs. 58%).

Respecto a los parámetros hemodinámicos, en el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, se señaló que no hubo diferencias estadísticamente significativas a la entrada del estudio respecto al índice internacional normalizado (IND), pH sanguíneo, creatinina en suero y bilirrubina si bien los valores del IND tendieron a ser más elevados en los pacientes del grupo control. Por otro lado, la encefalopatía hepática fue similar en el grupo intervención y en el grupo control en ambos estudios (encefalopatía hepática grado III: 39 % vs. 36 %; encefalopatía hepática grado IV: 29 % vs. 33 %) <sup>21</sup>.

En cuanto a los criterios de selección, los estudios establecieron parámetros bioquímicos, hematológicos y clínicos concordantes con la población en la que estaría indicado el hígado bioartificial, sólo definiendo criterios de exclusión generales en el trabajo de Demetriou *et al.*<sup>20</sup> (Tabla 2).

### Descripción de la intervención

La intervención a estudio consistió en la utilización del dispositivo de soporte hepático bioartificial, *HepatAssist*, en el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, y del *Extracorporeal Liver Assist Device*, ELAD, en el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup> En ambos trabajos, el grupo de la intervención a estudio llevó asociado el tratamiento con la terapia médica estándar (Tabla 3).

La intervención en el grupo control consistió exclusivamente en la terapia médica estándar, la cual fue definida en el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, como cuidados intensivos acordes con las mejores prácticas de referencia de cada lugar de estudio, señalándose que existieron variaciones significativas entre los distintos centros de tratamiento. En el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, la variabilidad fue a priori menor, ya que el estudio se desarrolló en un único centro y se establecieron previamente los criterios para administrar la medicación y las medidas de soporte necesarias.

### Descripción de las medidas de resultado

#### Supervivencia

- A los 30 días de inclusión en el estudio Demetriou *et al.*<sup>20</sup>: calculado como el porcentaje de pacientes que continúan vivos a los 30 días de seguimiento.
- Trasplantados y no transplantados: los autores calcularon este parámetro por separado en toda la población a estudio, en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante e insuficiencia hepática subfulminante y, finalmente, en pacientes con insuficiencia hepática postrasplante.

- Sólo pacientes trasplantados.
- Sólo pacientes no trasplantados.
- A los 12 meses de seguimiento: porcentaje de personas que continúan vivas a los 12 meses de inclusión en el estudio<sup>21</sup>.
- Tiempo hasta la muerte: tiempo transcurrido hasta la muerte en los 30 días de inclusión en el estudio para la población de pacientes con insuficiencia hepática fulminante e insuficiencia hepática subfulminante<sup>20</sup> expresado mediante curvas de supervivencia, aunque no se especificó el tratamiento estadístico realizado de los datos. En el trabajo de Ellis *et al.*<sup>21</sup> se especificaron el tiempo hasta la muerte en días u horas (seguimiento hasta los 31 días).
- Análisis de riesgos proporcionales de Cox, donde la variable dependiente fue tiempo hasta la muerte y las variables independientes el trasplante hepático, el tiempo al trasplante, el lugar de tratamiento, el nivel de encefalopatía y la etiología de la enfermedad. Se realizaron dos modelos, uno que incluyó el análisis de toda la población a estudio y otro sólo en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante e insuficiencia hepática subfulminante<sup>20</sup>.

#### **Parámetros clínicos, hematológicos y metabólicos**

Ambos estudios analizaron parámetros hematológicos, metabólicos, hemodinámicos y realizaron una evaluación neurológica de los pacientes:

- Niveles en sangre de amonio, lactato, albúmina<sup>21</sup>.
- Bilirrubina en suero, a las 48 h de iniciado el estudio<sup>21</sup> o bilirrubina total los días 4 al 9 tras la inclusión en el estudio<sup>20</sup>.
- Factores de coagulación (factor V, fibrinógeno y antitrombina III en plasma)<sup>21</sup>.

#### **Otros parámetros**

- Causas de muerte: antes y después del trasplante<sup>21</sup>.
- Tiempo hasta el trasplante: tiempo medio en días desde la entrada en el estudio hasta el trasplante, tomando como referencia a toda la población con insuficiencia hepática aguda<sup>20</sup>.



Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorios. Criterios de selección de pacientes			
Autor, año	Pacientes	Criterios de selección de pacientes	
		Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<b>Demetriou, 2004<sup>20</sup></b>	IHF IHS  IHP	<p>Peso mayor de 40 kg y estadio III o IV de encefalopatía hepática</p> <p>Presentar todos los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Más de 48h y menos de 7 días tras el trasplante hepático</li> <li>▪ Inclusión en lista de retrasplante con la máxima prioridad</li> <li>▪ Ausencia de bilis si colocación de tubo en T</li> <li>▪ Presencia de flujo sanguíneo hepático en ultrasonidos/Doppler</li> <li>▪ Elevación de aspartato suero transferasa (AST) &gt; 2.500 IU</li> <li>▪ Tiempo de protrombina &gt; 16,5 segundos</li> <li>▪ Ausencia de mejoría de la función hepática post-trasplante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Presencia de enfermedad hepática crónica, embarazo</li> <li>▪ Hipersensibilidad conocida a productos derivados del cerdo</li> <li>▪ Contraindicaciones de trasplante (por ejemplo: sepsis, enfermedad cardíaca severa, hemorragia incontrolable y evidencia de daño cerebral irreversible)</li> </ul>
<b>Ellis, 1996<sup>21</sup></b>	PRE (grupo I)  PCT (grupo II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hepatotoxicidad por acetaminofén ≤ 72 horas de la sobredosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ IND (International normalized ratio) &gt; 7 con PT (tiempo de protombina) = 98 segundos</li> </ul> </li> <li>▪ Hepatotoxicidad por acetaminofén &gt; 72 horas post-sobredosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ IND &gt; 2,5 con PT = 35 segundos junto con la presencia de encefalopatía en grado III e insuficiencia renal (creatinina en suero &gt; 300 µmol/L)</li> </ul> </li> <li>▪ Para el resto de causas de insuficiencia hepáticas: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Tener 2 de los 5 criterios de indicación de trasplante (edad &gt; 40 años, causa presumible de hepatitis no-A no-B o de enfermedad hepática relacionada con fármacos, ictericia por encefalopatía &gt; 7 días, bilirrubina en suero &gt; 300 µmol/L o un IND &gt; 3,6 (PT = 50 segundos)</li> </ul> </li> <li>▪ Hepatotoxicidad por acetaminofén: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ph sanguíneo arterial &lt; 7,3 tras repleción de volumen o encefalopatía en grado III en la presencia de un IND &gt; 8 (PT de 100 segundos) y una creatinina en suero &gt; 300 µmol/L</li> <li>▫ Para el resto de causas de insuficiencia hepáticas: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Tener 3 de los 5 criterios de indicación de trasplante</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	No datos

IHF: insuficiencia hepática fulminante; PCT: pacientes con criterios de trasplante; IHP: pacientes con insuficiencia hepática postrasplante; PRE: pacientes con posibilidad de recuperación espontánea entre el 30 % – 50 %; IHS: insuficiencia hepática subfulminante.



Tabla 3. Ensayos clínicos aleatorios. Descripción de la población, intervención y etiología de la insuficiencia hepática aguda							
Autor, año	Intervención/tiempo de uso del dispositivos		Población			Etiología*	Seguimiento en meses
			n	Edad en años (rango)	Mujeres (%)		
Demetriou, 2004 <sup>20</sup>	HepatAssist + CE: - 6 horas/día (según tolerancia) Máximo 14 tratamientos (media = 2,9 tratamientos/persona)		85	Media = 37,2 ± 14,1 (10 – 69)	70,6	- Hepatitis vírica, acetaminofén, otros fármacos e intoxicaciones químicas: 40/73 - No conocida: 33/73	1, 2, 3, 6, 9 y 12
	CE		86	Media = 37,3 ± 14,7 (10 – 66)	69,8	- Hepatitis vírica, acetaminofén, otros fármacos e intoxicaciones químicas: 43/74 - No conocidas: 31/74	
Ellis, 1996 <sup>21</sup>	Grupo I	ELAD+ CE - Mediana 72 horas (rango: 3 – 168horas)	9	Mediana = 30 (14 – 65)	33	- Acetaminofén: 5 - Hepatitis no A no B: 3 - HTBC: 1	12
		CE	8		62,5	- Acetaminofén: 6 - Hepatitis no A no B: 1 - Hepatotoxicidad por fármacos antituberculosos: 1	
	Grupo II	ELAD+CE - Mediana 72 horas (rango: 3 –168horas)	3		100	- Acetaminofén: 3	
		CE	4		25	- Acetaminofén: 3 - Hepatitis no A no B: 1	

CE: cuidados estándares; ELAD: Extracorporeal Liver Assist Device; Grupo I: pacientes con posibilidad de recuperación espontánea entre el 30 % – 50 %; Grupo II: pacientes con criterios de trasplante; HTBC: hepatotoxicidad por fármacos anti tuberculosos; n: tamaño de la muestra.

\* Etiología en Demetriou, 2004<sup>20</sup> referida sólo a los pacientes con insuficiencia hepática fulminante y subfulminante, expresada como número de pacientes de cada grupo con la etiología / total pacientes (IHF+IHS) de cada grupo.

## Valoración del riesgo de sesgo

De acuerdo a los criterios descritos por SIGN, la calidad de los 2 ensayos fue alta (nivel de evidencia 1++), donde el riesgo de sesgo fue bajo con excepción del sesgo de selección que fue dudoso en Ellis *et al.*<sup>21</sup> (Anexo 5).

### Sesgo de selección

La asignación a los grupos de tratamiento fue aleatoria en ambos estudios pero mientras la secuencia de asignación a los grupos fue hecha usando un adecuado método de ocultación en el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup> (se llevó a cabo de forma centralizada usando un sistema telefónico automatizado) en el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, no se especificó como fue realizada ésta y, si bien, no existieron diferencias sustanciales entre el grupo control y el grupo de la intervención a estudio, sí fue desigual la distribución por sexo en los diferentes subgrupos. Por lo tanto el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, se consideró de bajo riesgo de sesgo y el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, tuvo un dudoso riesgo de sesgo.

### Sesgo de realización

Dadas las características de los estudios no hubo enmascaramiento respecto a la asignación a los grupos de tratamiento. No obstante, los cuidados estándares se realizaron de igual forma en ambos grupos sin que se recogieran incidentes que hicieran pensar en la provisión desigual de la asistencia sanitaria. Además, en el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, se establecieron previamente los criterios para administrar la medicación y las medidas de soporte necesarias, por lo que se consideró el riesgo de sesgo como bajo en ambos estudios.

### Sesgo de desgaste

En el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, se indicó que 5 pacientes del grupo intervención no llegaron a recibir ésta lo que supuso un porcentaje del 2,3 % de pérdidas en dicho grupo. En el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, se señaló que 2 pacientes fueron retirados del grupo experimental por aparición de efectos adversos, lo que supuso el 17 % de pérdidas en el grupo intervención por desviación del protocolo. No obstante, se consideró bajo el riesgo de sesgo los 2 estudios, porque en ambos se realizó el análisis por intención de tratar.

### Sesgo de detección

En cuanto a la valoración de los resultados, en el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, se indicó que los datos sobre seguridad y eficacia fueron enmascarados, no así en el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>. No obstante, como los resultados del estudio fueron la supervivencia y la medición de parámetros médicos cuantificables, se consideró bajo el riesgo de sesgo de detección en ambos estudios.

En la Figura 1 se ha representado gráficamente el riesgo de sesgos en los ensayos clínicos aleatorios.

### Validez externa

- No se aportaron datos del cálculo del tamaño muestral, aunque sí se detallaron la edad, el sexo, la raza (sólo en el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>), etiología de la insuficiencia hepática aguda (con mayor detalle en el estudio de Ellis *et al.*<sup>21</sup>) y gravedad del paciente. Además, el trabajo de Ellis *et al.*<sup>21</sup> tuvo un reducido tamaño muestral disminuyendo así la potencia del estudio.
- Ninguno de los trabajos ofreció datos sobre los factores de riesgo, antecedentes personales o familiares ni comorbilidades.

- En el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, se indicó que existieron diferencias en los cuidados estándares entre los diferentes centros en los que la intervención fue realizada.

No se especificaron la experiencia y especialidad de los profesionales que implantaron el dispositivo. Además, en el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup> no se detalló la técnica quirúrgica utilizada.

**Figura 1. Representación gráfica del riesgo de sesgos en los ensayos clínicos aleatorios**

	Sesgo de selección	Sesgo de realización	Sesgo de desgaste	Sesgo de detección
Demetriou et al.	+	+	+	+
Ellis et al.	?	+	+	+

## Series de casos

Se han seleccionado 6 series de casos<sup>22-27</sup>. Dos de los trabajos<sup>25,26</sup> incluyeron la misma población inicial aunque mostraron resultados en diferentes momentos en el tiempo (14 pacientes seguidos durante 2 años y 8 pacientes que sobrevivieron al trasplante seguidos durante 8,7 años). Hemos analizado, por tanto, ambas series de casos de manera conjunta. Un tercer estudio<sup>27</sup>, aunque no tuvo un objetivo similar al de la presente investigación, se incluyó por presentar resultados sobre mortalidad al alta en una parte de la población total que fue tratada con el hígado bioartificial.

### Descripción de la población

El número total de pacientes estudiados fue de 69, con un rango entre 10 (Samuel *et al.*<sup>23</sup>) y 18 pacientes (Choi *et al.*<sup>27</sup>). La edad media osciló entre los 31 y los 42 años, con un rango de 13 a 58 años. El sexo se distribuyó de manera desigual en los estudios. En los trabajos de Ding *et al.*<sup>22</sup> y Qian *et al.*<sup>24</sup> el mayor porcentaje lo representaron los hombres con un rango entre el 75 % y el 87 % de la población a estudio. Mientras que en Choi *et al.*<sup>27</sup> y Samuel *et al.*<sup>23</sup> correspondió a las mujeres una mayor proporción, la cual osciló entre 72 % y 60 %. En los trabajos de Di Nicuolo *et al.*<sup>25,26</sup> no se especificó la distribución por sexo de la población a estudio (Tabla 4).

Cuatro estudios<sup>22,23,25,26</sup> incluyeron pacientes con insuficiencia hepática aguda, un estudio<sup>27</sup> se refirió a la insuficiencia hepática fulminante (definida como la aparición de encefalopatía hepática dentro de las 8 semanas desde el desarrollo de una enfermedad hepática aguda, en ausencia de enfermedad hepática crónica) y, finalmente otro estudio<sup>24</sup> distinguió entre pacientes con hepatitis aguda severa, hepatitis subaguda severa y hepatitis crónica severa. Respecto a la etiología de estas entidades, la infección por hepatitis B fue la causa más frecuente (34 pacientes), seguida de la intoxicación por acetaminofén (8 pacientes) (Tabla 4).

En relación a la situación basal de los pacientes al inicio del estudio, si bien no se publicaron todos los datos relativos a ésta en todos los trabajos, en los de Samuel *et al.*<sup>23</sup>, Choi *et al.*<sup>27</sup> y Di Nicuolo *et al.*<sup>25,26</sup> se especificaron los criterios de inclusión que fueron similares entre sí,

valiéndose incluso de las mismas escalas de evaluación pronóstica de la insuficiencia hepática aguda, a la hora de incluir a los pacientes. Por tanto parece que las poblaciones en estos 3 trabajos fueron similares, salvo por el hecho de que en el estudio de Samuel *et al.*<sup>23</sup>, la edad mínima de inclusión fuera a partir de los 12 años de edad, lo que contribuyó a que la edad media en este estudio fuera la menor de todos los trabajos. En general, los criterios de inclusión hicieron referencia a la gravedad de la insuficiencia hepática (estar incluidos en lista de espera para trasplante hepático, grado III-IV de encefalopatía y otros parámetros bioquímicos indicativos de gravedad).

En cuanto a los criterios de exclusión, si bien fueron heterogéneos, los que más se repitieron fueron los signos de sepsis y la hipersensibilidad a la carne de cerdo (Tabla 5).

### Descripción de la intervención

#### Hígado bioartificial

Los dispositivos utilizados fueron:

1. HepatAssist 2000, empleado en Samuel *et al.*<sup>23</sup> y en Choi *et al.*<sup>27</sup> en el que además, inicialmente, se empleó un prototipo de hígado bioartificial.
2. TECA *bioartificial liver support system* (TECA-BALSS), utilizado en Qian *et al.*<sup>24</sup>. Antes del tratamiento con el dispositivo bioartificial, se produjo una sesión de intercambio plasmático en el que se emplearon entre 3.000 y 4.500 ml de plasma fresco congelado y 20 – 40 mg de albúmina.
3. *Academic Medical Center-BAL* (AMC-BAL), usado en Di Nicuolo *et al.*<sup>25,26</sup>.
4. Hígado bioartificial híbrido (HBAL), desarrollado en Ding *et al.*<sup>22</sup> Este dispositivo integraba, por un lado, un sistema de filtración mecánica mediante columnas de absorción de bilirrubina, columnas de carbón o intercambio plasmático, con el fin de disminuir las toxinas de la sangre y el hígado bioartificial por otro. El sistema podía usarse de dos formas diferentes, como HBAL-simultáneo o como HBAL-no simultáneo, en función de que el tratamiento de absorción de bilirrubina y el intercambio plasmático (sistemas de soporte hepático artificial) se realizaran de manera simultánea o no al uso del dispositivo bioartificial, creando dos subgrupos de pacientes en función de ello.

#### Grupo control

Respecto al tratamiento de soporte, hubo heterogeneidad en la manera de explicarlo en los diferentes trabajos, de tal modo que sólo en Samuel *et al.*<sup>23</sup> y Choi *et al.*<sup>27</sup> se detallaron las medidas aplicadas, que coincidieron, de forma general, con la terapia médica estándar habitualmente empleada en este tipo de pacientes. En Samuel *et al.*<sup>23</sup>, los autores señalaron que no emplearon el uso de sedantes, salvo lo estrictamente necesario, lo que permitió realizar una evaluación neurológica no artefactada antes, durante y tras las sesiones de tratamiento con el hígado bioartificial (Tabla 6).

### Descripción de las medidas de resultado

#### Mortalidad

Tasa de mortalidad al mes: porcentaje de pacientes que fallecieron al mes de inclusión en el estudio de Ding *et al.*<sup>22</sup>:

- Global: en pacientes en tratamiento con el hígado bioartificial híbrido (HBAL) simultáneo y no simultáneo con los sistemas de soporte hepático artificial.

- Pacientes en tratamiento con HBAL simultáneo.
- Pacientes en tratamiento con HBAL no simultáneo.

### Supervivencia

- Supervivencia a los 24,5 meses de seguimiento medio: porcentaje de pacientes que sobrevivieron a los 24,5 meses de seguimiento medio, con un rango de seguimiento entre 18,1-32,1 meses<sup>23</sup>.
- Supervivencia a los 2 años de seguimiento: porcentaje de pacientes que sobrevivieron a los 2 años de seguimiento<sup>25</sup>.
  - Global: en pacientes trasplantados y no trasplantados.
  - Sólo en pacientes trasplantados.
  - Sólo en pacientes no trasplantados.
- Supervivencia a los 8,7 años de seguimiento máximo: porcentaje de pacientes trasplantados del estudio de Di Nicuolo *et al.*<sup>25</sup>, que sobrevivieron tras 8,7 años de seguimiento máximo<sup>26</sup> (rango 2 – 8,7 años).
- Supervivencia al alta hospitalaria: porcentaje de pacientes que fueron dados de alta hospitalaria, sin especificar un seguimiento posterior<sup>24,27</sup>.
  - Global: en pacientes trasplantados y no trasplantados.
  - Sólo en pacientes trasplantados.
  - Sólo en pacientes no trasplantados.

### Parámetros hematológicos y metabólicos

Todos los estudios, a excepción de los dos estudios de Di Nicuolo *et al.*<sup>25,26</sup>, analizaron parámetros hematológicos y/o metabólicos.

### Evaluación clínica

Los estudios de Samuel *et al.*<sup>23</sup> y Qian *et al.*<sup>24</sup>, realizaron asimismo una evaluación neurológica de los pacientes después del tratamiento utilizando la escala de Glasgow y la escala del nivel global de consciencia (CLOCS).

### Otros parámetros

- Causas de muerte después del trasplante<sup>23,25,26</sup>.
- Tiempo hasta el trasplante: tiempo medio en horas, desde la entrada en el estudio hasta el trasplante<sup>23</sup>.

Tabla 4. Principales características de las series de casos					
Autor y año	Ding 2003 <sup>22</sup>	Samuel 2002 <sup>23</sup>	Qian 2003 <sup>24</sup>	Di Nicuolo 2005 <sup>25</sup> y 2010 <sup>26</sup>	Choi 2007 <sup>27</sup>
<b>Población</b>					
<b>Periodo de admisión y país</b>	- No se ofrece información sobre el periodo de admisión de los pacientes - China	- Enero 1996 - septiembre 1997 - <i>Hôpital Paul Brousse</i> , France	- 2002 - <i>First Affiliated Hospital of the College of Medicine, Zhejiang University</i> , China	- 2000 – 2003 - Italia	- Junio 1990 – abril 1999 - <i>Cedars-Sinai Medical Center</i> , EE.UU.
<b>n</b>	12	10	15	14	18
<b>Hombres (%)</b>	75	40	87	ND	28
<b>Edad media en años (rango)</b>	42 (13 – 56)	31 (14 – 47)	38 (22 – 53)	32 (20 – 56)	38 (18 – 58)
<b>Etiología (N)</b>	Insuficiencia hepática aguda: hepatitis B (12)	Insuficiencia hepática aguda (hepatitis fulminante o subfulminante): - Desconocida (6) - Pirazinamida (1) - Enf. Wilson (1) - Infección hepatitis A (1) - Infección hepatitis B (1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hepatitis crónica severa: hepatitis B (13)</li> <li>▪ Hepatitis subaguda severa: por rifampicina y hepatitis B (1)</li> <li>▪ Hepatitis aguda severa: cosakie (1)</li> </ul>	Insuficiencia hepática aguda (hiperaguda, aguda o subaguda): - Infección hepatitis B (7) - Infección hepatitis A (1) - Hígado graso agudo del embarazo (1) - Enf. Wilson (1) - Intoxicación por setas (1) - Etiología desconocida (3)	Insuficiencia hepática fulminante: - Toxicidad por acetaminofén (8) - No toxicidad por acetaminofén (10)
<b>Intervención</b>					
<b>Nombre del dispositivo</b>	HBAL	HepatAssist 2000	TECA <i>bioartificial liver support system</i> (TECA-ALSS)	<i>Academic Medical Center-BAL</i> (AMC-BAL)	1- HepatAssist 2000 2- Prototipo
<b>Hígado bioartificial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Biorreactor de polisulfona Hepatocitos porcinos (más de <math>10^{10}</math>)</li> <li>▪ Membrana semipermeable de 100 Kd</li> </ul>	Hepatocitos porcinos criopreservados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Birreactor y circuito intercambiador de plasma</li> <li>- Hepatocitos porcinos (más de <math>5 \times 10^9</math>)</li> <li>- Biorreactor con una membrana de acetato de celulosa de 100 Kd</li> </ul>	Hepatocitos porcinos ( $10 \times 10^9$ )	1- Hepatocitos porcinos criopreservados 2- $5 \times 10^9$ hepatocitos porcinos frescos
<b>Duración en horas del tratamiento con el dispositivo</b>	HBAL simultáneo (N = 7): media 7 (rango: 6 – 12) HBAL no simultáneo (N = 5): media 7 (rango: 6 – 12)	Media 11,4 (rango: 6 – 18)	4 – 5/sesión	Rango (4 – 35)	ND
HBAL: hígado bioartificial híbrido; N: número de pacientes; n: tamaño de la muestra; ND: datos no disponibles.					

Tabla 5. Criterios de selección de pacientes en las series de casos		
Autor y año	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<b>Samuel 2002<sup>23</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insuficiencia hepática aguda</li> <li>▪ Encefalopatía hepática grados III ó IV</li> <li>▪ Edad ≥ 12 años</li> <li>▪ Peso corporal ≥ 40 kg</li> <li>▪ Factor V &lt; 20 % del normal en un paciente &lt; 30 años o &lt;30 % en &gt; 30 años</li> <li>▪ En lista de emergencia para trasplante hepático por la organización francesa de intercambio de órganos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recuento de células blancas sanguíneas &lt; 5.000/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Hemorragia activa</li> <li>▪ Daño cerebral irreversible</li> <li>▪ Hipoxemia severa</li> <li>▪ Hipersensibilidad a la carne de cerdo</li> </ul>
<b>Di Nicuolo 2005<sup>25</sup> y 2010<sup>26</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insuficiencia hepática aguda</li> <li>▪ Edad ≥18 años</li> <li>▪ Indicación de trasplante hepático siguiendo los criterios de Cliché (estadios I-IV de encefalopatía hepática y actividad del factor V &lt; 20 % en pacientes &lt; 30 años o &lt; 30 % en pacientes &lt; 30 años de edad) o del King's Collage (criterios de O'Grady *).</li> <li>▪ En lista de emergencia para trasplante hepático</li> <li>▪ Consentimiento informado escrito firmado por el representante legal del paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infección bacteriana grave</li> <li>▪ Shock séptico</li> <li>▪ Contraindicaciones para plasmaféresis, como hipotensión severa y/o trombocitopenia (&lt; 15.000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>▪ Suero del paciente con citotoxicidad frente a hepatocitos porcinos (determinado mediante inmunofluorescencia)</li> <li>▪ VIH positivo</li> <li>▪ Abuso de drogas parenteral en el último año</li> <li>▪ Neoplasia avanzada</li> </ul>
<b>Choi 2007<sup>27</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacientes con criterios de O'Grady*</li> <li>▪ Candidatos para trasplante hepático ortotópico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inestabilidad hemodinámica</li> <li>▪ Signos de sepsis manifiestos</li> </ul>

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

\* Criterios de O'Grady de pobre pronóstico:(A): pacientes con insuficiencia hepática fulminante inducida por acetaminofén: pH arterial < 7,30 indistintamente del estadio de la encefalopatía o encefalopatía hepática grados III/IV con un tiempo de protrombina >100s y creatinina en suero >3,4 mg/dl. B): pacientes con pacientes con insuficiencia hepática fulminante NO inducida por acetaminofén, indistintamente del grado de encefalopatía: PT > 100 s o al menos 3 de los 5 siguientes indicadores: 1) edad < 10 ó > 40 años, 2) etiología farmacológica halotano o indeterminada o diferente a acetaminofén, 3) intervalo entre ictericia y el desarrollo de encefalopatía > 7días, 4) PT > 50 s, 5) bilirrubina en suero > 17,5 mg/dl.

**Tabla 6. Descripción de la terapia médica estándar empleada en las series de casos**

Autor y año	Samuel 2002 <sup>23</sup>	Choi 2007 <sup>27</sup>
<b>Medidas generales (todos los pacientes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Administración de carbohidratos (200 g/día)</li> <li>▪ Plasma fresco congelado: se evitó en lo posible, salvo antes del trasplante</li> <li>▪ Sedantes: se evitaron en lo posible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monitorización hemodinámica (catéter arterial periférico y catéter arterial pulmonar), sondaje nasogástrico y urinaria</li> <li>▪ Monitorización pH gástrico y profilaxis frente a las úlceras</li> <li>▪ Terapia médica de soporte estándar (hiperventilación, manitol, lactulosa, etc.)</li> <li>▪ Medidas de soporte para la corrección de trastornos electrolíticos, metabólicos, respiratorios, hemodinámicas y de coagulación</li> </ul>
<b>Medidas específicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VM (con PCO2 cercana a 30 mmHg): en coma profundo o insuficiencia respiratoria</li> <li>▪ Antibioterapia parenteral: todos los pacientes con VM</li> <li>▪ Manitol (0,5 – 1 g/kg/4h): signos de edema cerebral</li> <li>▪ Monitorización PIC: pacientes con coma más ventilación mecánica o con signos clínicos de edema cerebral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Signos de hipertensión intracraneal: monitorización PIC y la presión de perfusión cerebral. Elevación cabecero de la cama y habitación oscura y tranquila</li> <li>▪ Encefalopatía en estadio IV: intubación y VM</li> <li>▪ La diálisis renal y la filtración fueron empleadas en caso necesario</li> </ul>
PCO2: Presión parcial de dióxido de carbono; PIC: Presión intracraneal; VM: Ventilación mecánica.		

### Descripción de la calidad metodológica

Aunque la mayor evidencia la proporcionan los ensayos clínicos aleatorizados, ante la escasez de estos estudios sobre esta tecnología se incluyeron también series de casos, diseño epidemiológico que representa el grado más bajo de evidencia (nivel 3). Al no contar con grupo control, la efectividad de este tratamiento no puede ser determinado de forma definitiva en estos estudios. No obstante, la calidad de los artículos fue en general, media (Tabla 7).

Las principales características metodológicas fueron:

- Todos los estudios fueron prospectivos.
- El tamaño muestral fue reducido sin aportar detalles sobre el cálculo del tamaño muestral.
- Sólo fueron descritos los criterios de inclusión en 4 artículos<sup>23,25-27</sup> siendo en general homogéneos.
- Amplia variedad de etiologías que hacen heterogénea a la población.
- En general, los pacientes fueron jóvenes con mayor representación masculina, lo que podría limitar la validez externa de los trabajos.
- Ninguno de los trabajos ofreció datos sobre los factores de riesgo, antecedentes personales o familiares ni comorbilidades.
- No se especificaron la experiencia y especialidad de los profesionales que implantaron el dispositivo.



- Además, en varios estudios en los que se indicó el periodo de admisión de los pacientes, éste fue anterior al año 2000 lo que es posible que afectara a la variabilidad externa por la probable diferencia con los tratamientos de soporte actuales.

Los indicadores utilizados para medir los resultados fueron adecuados y coincidentes en todos los trabajos, salvo en el periodo de seguimiento de las mediciones, que fue variable.

<b>Tabla 7. Evaluación de la calidad de series de casos según las plantillas de lectura crítica de OSTEBA</b>					
<b>Autor y año</b>	<b>Ding 2003<sup>22</sup></b>	<b>Samuel 2002<sup>23</sup></b>	<b>Qian 2003<sup>24</sup></b>	<b>Di Nicuolo 2005<sup>25</sup> y 2010<sup>26</sup></b>	<b>Choi 2007<sup>27</sup></b>
<b>RESUMEN</b>					
El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida	Muy Bien	Muy Bien	Muy Bien	Muy Bien	Muy Bien
La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio	Regular	Bien	Regular	Bien	Regular
Los resultados del estudio están claramente descritos	Muy Bien	Muy Bien	Muy Bien	Muy Bien	Muy Bien
Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio	Bien	Muy Bien	Bien	Muy Bien	Muy Bien
Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?	Bien	Regular	Regular	Regular	Regular
Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa	Regular	Bien	Regular	Regular	Regular
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>					
	Media	Alta	Media	Alta	Media

## Principales resultados

### Ensayos clínicos

#### Supervivencia

- A los 30 días de inclusión<sup>20</sup>: la supervivencia fue mayor en el grupo con hígado bioartificial, excepto en pacientes con insuficiencia hepática postrasplante, aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.
  - Trasplantados y no trasplantados:
    - ♦ En **toda la población a estudio**: 71 % vs. 62 %;  $p = 0,259$ .
    - ♦ En los **pacientes con insuficiencia hepática fulminante e insuficiencia hepática subfulminante**: 73 % vs. 59 %;  $p = 0,117$ .
    - ♦ En **pacientes con insuficiencia hepática postrasplante**: 58 % vs. 75 %;  $p = 0,667$ .
  - Sólo **pacientes trasplantados**: 89 % vs. 80 %;  $p = 0,22$ .

- Sólo **pacientes no trasplantados**: 50 % vs. 38 %;  $p = 0,38$ .
- A los 12 meses de seguimiento<sup>21</sup>:
  - En el **grupo I** (pacientes con lesión potencialmente reversible): 78 % en el grupo de la intervención *versus* 75 % en los pacientes del grupo control (diferencias no significativas).
  - En el **grupo II** (pacientes que cumplían con los criterios de trasplante): 33 % en el grupo de la intervención *versus* 25 % en el grupo control. No se detalló en el estudio si las diferencias fueron significativas.
- **Tiempo hasta la muerte**<sup>20</sup>: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prolongación de la supervivencia entre ambos grupos ( $p=0,10$ ). No obstante, en un subgrupo de pacientes con etiología conocida ( $N=83$ ), aquellos pertenecientes al grupo control murieron más rápidamente que los del grupo experimental ( $p = 0,009$ ).

En Ellis *et al*<sup>21</sup>:

- Grupo I: dos pacientes fallecieron antes del trasplante (uno en cada grupo) y otros dos después (a los 31 días en el grupo intervención y 10 días en el grupo control).
- Grupo II: dos pacientes no trasplantados fallecieron en el grupo de la intervención a estudio, uno de ellos tras 169 horas de soporte con el hígado bioartificial. Tres pacientes no trasplantados fallecieron en el grupo control a las 80, 104 y 129 horas, tras entrar en el estudio.
- Análisis de riesgos proporcionales de Cox<sup>20</sup>:
  - En toda la población a estudio: ajustando por los diferentes factores de confusión, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre ambos grupos ( $HR = 0,67$ ;  $p = 0,13$ ).
  - En los pacientes con insuficiencia hepática fulminante e insuficiencia hepática subfulminante: la supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con hígado bioartificial comparada con el grupo control ( $HR = 0,56$ ;  $p = 0,048$ ).

### Parámetros clínicos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hemodinámicos entre grupos, aunque sólo en el estudio de Ellis *et al*.<sup>21</sup> se especificaron los valores obtenidos, mostrando una mejoría de todos los parámetros evaluados a las 48h de entrar en el estudio, en el grupo del hígado bioartificial. Estos parámetros fueron:

- **Presión arterial media** (mmHg): elevación de la presión arterial media en el grupo intervención comparado con el grupo control, pasando de un valor inicial de 77 a 87 vs. 88 a 94. No se especificó la significación estadística.
- **Índice de resistencia vascular sistémico** ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ): mejoría del tono vascular en el grupo del hígado bioartificial con una mayor elevación (+ 611) del índice de resistencia vascular sistémico comparado con el grupo control (+ 39). No hubo significación estadística ( $p = 0,185$ ).
- **Índice cardiaco** ( $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ): disminución del índice cardiaco en el grupo de la intervención a estudio (pasando de 6,4 a 5,4) no producida en el grupo control (que se mantuvo en 6). No se especificó la significación estadística.

- **Índice de consumo de oxígeno** (ml/min/m<sup>2</sup>): el consumo de oxígeno se mantuvo en niveles supra-óptimos en el grupo del hígado bioartificial (+2) mientras que en el grupo control hubo una caída (-27). No se especificó la significación estadística.

### Parámetros metabólicos y hematológicos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros estudiados. Sólo en un estudio<sup>20</sup> los niveles séricos de bilirrubina total en el grupo intervención (referido a la población global a estudio), desde los días 4 al 9 tras la inclusión en el estudio, fueron significativamente bajos comparados con los del grupo control (aunque no se especificaron dichos niveles, la magnitud de la significación estadística ni los intervalos de confianza).

### Encefalopatía hepática y evaluación neurológica

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la evaluación neurológica en ninguno de los estudios, aunque el deterioro en el grado de la encefalopatía fue más frecuente en el grupo control, 7 de 12 pacientes (58 %) que en el grupo de la intervención, 3 de 12 pacientes (25 %) ( $p = 0,09$ )<sup>21</sup>.

### Otros parámetros

- Causas de muerte<sup>21</sup> :
  - Antes del trasplante:
    - ◆ En el grupo I: no se especificaron las causas del fallecimiento en las 2 defunciones (una del grupo intervención a estudio y otra del grupo control).
    - ◆ En el grupo II:
      - Hígado bioartificial: edema cerebral (N=1) e hipotensión y sepsis (N = 1).
      - Grupo control: hipotensión (N = 2) y edema cerebral (N = 1).
  - Después del trasplante:
    - ◆ En el grupo I:
      - Hígado bioartificial: sepsis a los 31 días del trasplante (N = 1).
      - Grupo control: evento cardiaco inesperado a los 10 días del trasplante (N = 1).
    - ◆ No hubo fallecidos en el grupo II.
- Tiempo hasta el trasplante<sup>20</sup>: 5 días para el grupo de la intervención a estudio frente a 3 días del grupo control, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,21$ ).

En las Tablas 8 y 9 se recogen los principales resultados de los ensayos clínicos.

Tabla 8. Ensayos clínicos aleatorios. Descripción de los resultados de supervivencia											
Autor y año	Población	Intervención	Supervivencia a los 30 días de inclusión en el estudio [N* (%)]		Tasas de supervivencia tras trasplante [N* (%)]		Tasas de supervivencia en no trasplantados [N* (%)]		A los 12 meses de seguimiento [N* (%)]	Análisis de riesgos proporcionales de Cox	
Demetriou 2004 <sup>20</sup>	Todos los pacientes (N = 171)	HepatAssist + CE	60 / 85 (71)	$p = 0,259$	40 / 45 (89)	$p = 0,22$	20 / 40 (50)	$p = 0,38$	ND	HR = 0,67 $p = 0,13$	
		CE	53 / 86 (62)		39 / 49 (80)		14 / 37 (38)				
	IHF / IHS (N = 147)	HepatAssist + CE	53 / 73 (73)	$p = 0,117$	ND		ND		ND	HR = 0,56 $p = 0,048$	
		CE	44 / 74 (59)		ND		ND				
	IHP (N = 24)	HepatAssist + CE	7 / 12 (58)	$p = 0,667$	ND		ND		ND	NP	
		CE	9 / 12 (75)		ND		ND				
Ellis 1996 <sup>21</sup>	Grupo I	ELAD+ CE	ND		ND		ND		7 / 9 (78)	$p = ND$	NP
		CE							6 / 8 (75)		
	Grupo II	ELAD+ CE							1 / 3 (33)	$p = ND$	NP
		CE							1 / 4 (25)		

CE: Cuidados estándares; ELAD: *Extracorporeal Liver Assist Device*; Grupo I: pacientes con posibilidad de recuperación espontánea entre el 30% – 50%; Grupo II: pacientes con criterios de trasplante; HR: Hazard Ratio; IHF: insuficiencia hepática fulminante; IHS: insuficiencia hepática subfulminante; IHP: insuficiencia hepática postrasplante; ND: datos no disponibles; NP: no procede.  
\* Supervivientes / total pacientes del grupo.

<b>Tabla 9. Ensayos clínicos aleatorios. Resultados clínicos, hematológicos, metabólicos y otros parámetros</b>		
<b>Autor y año</b>	<b>Demetriou 2004<sup>20</sup></b>	<b>Ellis 1996<sup>21</sup></b>
<b>Parámetros hemodinámicos</b>	No diferencias estadísticamente significativas	↑ Presión arterial media (mmHg): 77 a 87 vs. 88 a 94 ↑ Índice de resistencia vascular sistémico ( $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ): 768 a 1379 vs. 899 a 931; $p = 0,185$ ↓ Índice cardiaco ( $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ): 6,4 a 5,4 vs. 6 a 6 ↑ Índice de consumo de oxígeno ( $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ ): 146 a 148 vs. 145 a 118
<b>Parámetros metabólicos y hematológicos</b>	↓ niveles séricos de Br total (referido a la población global a estudio) los días 4 al 9 tras la inclusión en el estudio	Niveles en sangre de amonio, lactato, albúmina o de Br en suero, a las 48h de iniciado el estudio: no diferencias estadísticamente significativas Factor V, fibrinógeno y antitrombina III en plasma: no diferencias estadísticamente significativas
<b>Valoración neurológica*</b>	No diferencias estadísticamente significativas	Deterioro grado de encefalopatía: 25 % vs. 58 %; $p = 0,09$
<b>Tiempo al trasplante</b>	5 días vs. 3 días; $p = 0,21$	ND
<b>Causas de muerte (N)</b>	ND	Grupo II (antes del trasplante): edema cerebral (N = 1) e hipotensión y sepsis (N = 1) vs. hipotensión (N = 2) y edema cerebral (N = 1) Grupo I (después del trasplante): sepsis a los 31 días del trasplante (N = 1) vs. evento cardiaco inesperado a los 10 días del trasplante (N = 1)

Br: bilirrubina; Grupo I: pacientes con posibilidad de recuperación espontánea entre el 30%-50%; Grupo II: pacientes con criterios de trasplante; N: número de pacientes; ND: datos no disponibles.  
\* Las comparaciones de resultados se refieren al grupo de intervención versus grupo control.

## Series de casos

### Mortalidad

Tasa de mortalidad al mes<sup>22</sup>:

- Global: 25 %.
- Pacientes en tratamiento con HBAL simultáneo vs. no simultáneo: 14 % vs. 40 % ( $p < 0,05$ ).

### Supervivencia

- Supervivencia a los 24,5 meses de seguimiento medio<sup>23</sup>: 80 %.
- Supervivencia a los 2 años de seguimiento<sup>25</sup>:
  - Global: 71 %.
  - Sólo en pacientes trasplantados: 69 %.
  - Sólo en pacientes no trasplantados: 100 %.
- Supervivencia a los 8,7 años de seguimiento máximo<sup>26</sup>: 61,5 %.
- Supervivencia al alta hospitalaria:
  - Global<sup>24,27</sup>: entre 73 % y 78 %.
  - Sólo en pacientes trasplantados<sup>24,27</sup>: 100 % y 90 %.
  - Sólo en pacientes no trasplantados<sup>24,27</sup>: 67 % y 62,5 %.

### Parámetros hematológicos y metabólicos

- Bilirrubina total y directa: disminución significativa tras el tratamiento en Samuel *et al.*<sup>23</sup> ( $p = 0,0005$ ) y Qian *et al.*<sup>24</sup> ( $p = 0,001$ ). En Ding *et al.*<sup>22</sup>, se señaló disminución significativa de bilirrubina total, aunque no se indicó la magnitud de la disminución ni la  $p$ .
- Alanina aminotransferasa (ALT): disminución significativa tras el tratamiento en Samuel *et al.*<sup>23</sup> ( $p = 0,0067$ ).
- Incremento de la actividad de protrombina en Qian *et al.*<sup>24</sup> ( $p = 0,005$ ).
- Tiempo de protrombina: se señaló disminución significativa en Ding *et al.*<sup>22</sup>, aunque no se mostraron los valores ni se indicó la  $p$ .
- Amonio en sangre: se señaló disminución significativa que persistió 2 días tras tratamiento en Ding *et al.*<sup>22</sup>, aunque no se indicó la magnitud de la disminución ni la  $p$ .

### Parámetros clínicos

- Escala de Glasgow: mejoría significativa después del tratamiento (6,5 +/- 3,7 vs. 9,6 +/- 4,4;  $p = 0,02$ ) en el estudio de Samuel *et al.*<sup>23</sup>. No diferencias significativas en Qian *et al.*<sup>24</sup> (media=8,5; error estándar de la media = 1,3 vs. media = 8,3; error estándar de la media=1,0;  $p = 0,38$ ).
- CLOCS: mejoría significativa después del tratamiento (28,5 +/- 8,6 vs. 34,5 +/- 10,9;  $p = 0,01$ )<sup>23</sup>.

**Otros parámetros**

- Causas de muerte después del trasplante:
  - Hemorragia cerebral<sup>23</sup>: 1 paciente.
  - Sepsis secundaria a anemia aplásica posthepatitis<sup>23</sup>: 1 paciente.
  - Complicaciones postrasplante no especificadas<sup>25</sup>: 4 pacientes.
  - Rechazo de un segundo trasplante a los 2 años del tratamiento con AMC-BAL (*Amsterdam Medical Center Biortificial Liver*)<sup>26</sup>: 1 paciente.
- Tiempo hasta el trasplante<sup>23</sup>: 46 horas con un rango: 9 – 110 h.

En las Tablas 10 y 11 se muestran los resultados de las series de casos.

Tabla 10. Series de casos. Descripción de los resultados en función de la mortalidad y supervivencia								
Autor y año		Ding 2003 <sup>22</sup>		Samuel 2002 <sup>23</sup>	Di Nicuolo 2005 <sup>25</sup>	Di Nicuolo 2010 <sup>26</sup>	Qian 2003 <sup>24</sup>	Choi 2007 <sup>27</sup>
Mortalidad al mes de seguimiento	Global	25 %		NP	NP	NP	NP	NP
	HBAL simultáneo	14 %	$p < 0,05$					
	HBAL no simultáneo	40 %						
Supervivencia según seguimiento	Global (seguimiento)	ND		80 % (18,1-32,1 meses)	71 % (2 años)	61,5 % (2-8,7 años)	ND	ND
	Trasplantados (seguimiento)			ND	69 % (2 años)	ND		
	No trasplantados (seguimiento)			ND	100 % (2 años)	ND		
Supervivencia al alta hospitalaria	Global	ND		ND	ND	ND	73 %	78 %
	Trasplantados						100 %	90 %
	No trasplantados						67 %	62,5 %

HBAL: hígado bioartificial híbrido; NP: no procede; ND: datos no disponibles.



Tabla 11. Series de casos. Resultados clínicos, hematológicos, metabólicos y otros parámetros						
Autor y año	Ding 2003 <sup>22</sup>	Samuel 2002 <sup>23</sup>	Di Nicuolo 2005 <sup>25</sup>	Di Nicuolo 2010 <sup>26</sup>	Qian 2003 <sup>24</sup>	Choi 2007 <sup>27</sup>
<b>Valoración neurológica*</b>	ND	- Escala de Glasgow: 6,5 ± 3,7 vs. 9,6 ± 4,4; <i>p</i> = 0,02 - Mejoría de la escala del nivel global de consciencia (CLOCS): 28,5 ± 8,6 vs. 34,5 ± 10,9; <i>p</i> = 0,01	ND	ND	Escala de Glasgow: 8,5; 1,3 vs. 8,3; 1,0; <i>p</i> = 0,38	ND
<b>Parámetros metabólicos y hematológicos</b>	↓: Amonio en sangre, tiempo de protrombina y bilirrubina total (sólo amonio en sangre mantuvo la disminución 2 días después del tratamiento)	↓ Br. Total (μmol/L): 486,6 ± 63 vs. 347 ± 125; <i>p</i> = 0,0005 ↓ Br. Directa (μmol/L): 320±182 vs. 215±143; <i>p</i> = 0,0005 ↓ ALT (IU/L): 573±442 vs. 388 ± 26; <i>p</i> = 0,0067	ND	ND	↓ Br. Total (μmol/L): 493,50 ± 139,75 vs. 250,92 ± 91,26; <i>p</i> = 0,001 ↓ Br. Directa (μmol/L): 252,25 ± 93,54 vs. 144,08 ± 68,75; <i>p</i> = 0,001 ↑ Actividad de protrombina (%): 24,54 ± 8,40 vs. 30,64 ± 6,26; <i>p</i> = 0,005	ND
<b>Tiempo al trasplante</b>	ND	Media = 46 horas (rango: 9 – 10 h)	ND	ND	ND	ND
<b>Causas de muerte (N)</b>	ND	Hemorragia cerebral tras trasplante (1) Sepsis secundaria a anemia aplásica posthepatitis (1)	Complicaciones postrasplante no especificadas (4)	Rechazo de un segundo trasplante a los 2 años del tratamiento con AMC-BAL (1)	ND	ND

ALT: alanina aminotransferasa; AMC-BAL: Academic Medical Center-bioartificial liver; Br: bilirrubina; N: número de pacientes; ND: datos no disponibles.

\* Los resultados se expresan como media ±desviación estándar salvo la escala de Glasgow en Qian, 2003 que se expresa como media; error estándar de la media, comparándose los resultados antes y después del tratamiento.

## Riesgos y seguridad

Los efectos adversos fueron poco frecuentes y, en general, de carácter leve. En el ensayo de Ellis *et al.*<sup>21</sup>, sólo 2 de 12 pacientes del grupo intervención tuvieron que abandonar por efectos secundarios adversos graves. Por otro lado, en el estudio de Demetriou *et al.*<sup>20</sup>, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos adversos que se notificaron en el grupo intervención y en el grupo control.

En las series de casos hubo heterogenicidad en la presentación de los efectos adversos. En general fueron poco frecuentes y leves<sup>24,25,26</sup>. Sólo en el estudio de Samuel *et al.*<sup>23</sup> los efectos adversos fueron más frecuentes. Las complicaciones más graves en este estudio fueron las hemorrágicas. Si bien, no pudieron achacarse directamente al dispositivo bioartificial y estuvieron precedidas en un 80 % por un procedimiento invasivo, según los autores pudieron verse agravadas por la disminución del recuento de plaquetas, fibrinógeno y factor V durante las sesiones de tratamiento, la anticoagulación con citrato en el circuito del hígado bioartificial y la alteración de la coagulación observada en la hepatitis fulminante.

Respecto a la seguridad, no se detectó la presencia de retrovirus porcino en las muestras sanguíneas durante todo el seguimiento.

En las tablas 12 y 13 se muestran los eventos adversos que aparecieron en los estudios.

**Tabla 12. Efectos adversos en los ensayos clínicos aleatorios**

Ellis 1996 <sup>21</sup>	Demetriou 2004 <sup>20</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Efectos adversos graves:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hemorragia y empeoramiento de CID preexistente (1)</li> <li>▫ Reacción de hipersensibilidad: fiebre, taquicardia y taquipnea (1)</li> </ul> </li> <li>▪ Efectos adversos no graves:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Disminución del recuento de plaquetas (3)</li> <li>▫ Disminución del nivel de anti-trombina III (2)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión (14 % control vs. 14,1 % BAL)</li> <li>- Trombocitopenia (33,7 % control vs. 38,8 % BAL)</li> <li>- Hipoxia ( 7 % control vs. 10,6 % BAL),</li> <li>- Insuficiencia renal (15,1 % control vs. 7,1 % BAL)</li> <li>- Rechazo del injerto (8,1 % control vs. 12,9 % BAL)</li> <li>- Aumento de la presión intracraneal (11,6 % control vs. 7,1 % BAL)</li> <li>- Sepsis (11,6 % control vs. 10,6 % BAL)</li> <li>- Edema pulmonar (7 % control vs. 7,1 % BAL)</li> <li>- IRA (4,7 % control vs. 5,9 % BAL)</li> <li>- Herniación cerebral (5,8 % control vs. 4,7 % BAL)</li> </ul>
<p><b>Notas.</b> BAL: hígado bioartificial; CID: coagulación intravascular diseminada.            * En Demetriou <i>et al.</i> 2004, las diferencias entre el grupo control y el BAL no fueron estadísticamente significativas.</p>	

Tabla 13. Efectos adversos en las series de casos				
Din 2003 <sup>22</sup>	Samuel 2002 <sup>23</sup>	Qian 2003 <sup>24</sup>	Di Nicuolo 2005 <sup>25</sup> y 2010 <sup>26</sup>	Choi 2007 <sup>27</sup>
ND	<p>↓ Plaquetas* (x 103/L): Pre-I = 194,7 ± 48,5; Post-I = 140 ± 42,9; p = 0,0064</p> <p>↓ Factor V* (%): Pre-I = 17,4 ± 6,6; Post-I = 11,6 ± 5,6; p = 0,022</p> <p>↓ Fibrinógeno* (g/L): Pre-I = 0,96 ± 0,42; Post-I = 0,47±0,35; p &lt; 0,0001</p> <p>↑ Productos de degradación del fibrinógeno y del Dimero-D (N = 3)</p> <p>↑ Frecuencia media del pulso durante el tratamiento* (113±21 vs. 128 ± 21/min; p &lt; 0,05)</p> <p>Cambios transitorios en la frecuencia del pulso y arritmia (N = 2)</p> <p>Hipotensión transitoria (N = 9)</p> <p>Hipotensión severa revertida con Noradrenalina (N = 1)</p> <p>Complicaciones hemorrágicas (N = 5; 4 tuvieron un procedimiento invasivo previo)</p> <p>Secuelas neurológicas leves secundaria a mielosis central pontica tras trasplante (N = 1)</p>	<p>Prurito (N = 1)</p> <p>Frecuencia cardiaca y tensión arterial: no diferencias significativas</p>	<p>Hipotensión transitoria (&lt; 15 minutos) (N = 2)</p>	ND
<p>DNA: ácido desoxirribonucleico; N: número de pacientes; ND: datos no disponibles; Pre-I: pre-intervención; Post-I: post-intervención; RNA: ácido ribonucleico.</p> <p>* Los resultados se expresan como media +/- desviación estándar.</p>				

## Estudios en marcha

Se han localizado los siguientes estudios sobre hígado bioartificial en marcha en el registro de ensayos clínicos *clinicaltrials.gov*.

- ***A Study to Assess Safety and Efficacy of ELAD in Severe Acute Alcoholic Hepatitis Steroid Failures (NCT01829347)***: estudio en fase III multicéntrico (con participación de hospitales españoles), aleatorizado no cegado con asignación en paralelo. Tiene como objetivo determinar si el tratamiento con el sistema ELAD es seguro y efectivo en sujetos con hepatitis alcohólica aguda severa en los que ha fallado la terapia con corticoides. El estudio está reclutando pacientes.
- ***Safety and Efficacy of ELAD to Treat Acute Liver Failure (ALF) (NCT01875874)***: estudio en fase II multicéntrico, no aleatorizado. Tiene como objetivo evaluar el efecto del sistema ELAD en la supervivencia global de pacientes con fallo hepático agudo comparado con controles históricos. El estudio está reclutando pacientes.
- ***Phase 2 Evaluation of the ELAD System in the Management of Acute Liver Failure (NCT00030225)***: estudio en fase II multicéntrico y aleatorizado. El objetivo es determinar si el tratamiento con el sistema ELAD es beneficioso para pacientes con fallo hepático fulminante como puente al trasplante o como puente a la recuperación del hígado sin trasplante.

## Aspectos económicos

No se han identificado estudios de evaluación económica del sistema estudiado. Del mismo modo, los estudios seleccionados tampoco hicieron referencias a aspectos económicos.

## Discusión

La insuficiencia hepática no es una enfermedad homogénea. La etiología y severidad de la enfermedad son variables clínicas importantes que determinan los resultados. La mortalidad asociada a la insuficiencia hepática grave, indistintamente de cual sea su forma clínica o etiología, permanece elevada ya que, si bien el trasplante hepático ha revolucionado el manejo de estos pacientes, muchos de ellos aún mueren en lista de espera por la escasez de órganos disponibles<sup>40</sup>.

El hígado bioartificial, caracterizado por su capacidad de biosíntesis, regulación y detoxificación, se propone como dispositivo de soporte hepático indicado para servir de puente al trasplante hasta disponer de un hígado adecuado o hasta que el propio hígado recupere su función normal.

Los ensayos clínicos localizados mostraron el hígado bioartificial como una intervención segura aunque no efectiva para los pacientes con insuficiencia hepática aguda. Este hecho se puso de manifiesto al no existir diferencias de supervivencia significativas cuando se comparó con el tratamiento médico estándar, indistintamente del tiempo de seguimiento o de haber sido o no trasplantado. Tampoco se hallaron diferencias en el análisis multivariante, aunque al excluir a los pacientes con insuficiencia hepática postrasplante<sup>20</sup>, considerando sólo pacientes con insuficiencia hepática fulminante y subfulminante, el tratamiento con hígado bioartificial aumentó la supervivencia en un 44 %. Esto pudo ser debido a que los pacientes con insuficiencia hepática postrasplante fueron retrasplantados pronto, evitando así cualquier potencial beneficio derivado de la intervención a estudio. También se observó una tendencia no significativa en el tiempo hasta la muerte en algunos de los subgrupos establecidos<sup>20,21</sup> a favor del tratamiento a estudio. Tan sólo un ensayo clínico<sup>20</sup> y una serie de casos<sup>23</sup> evaluaron el tiempo al trasplante, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en el ensayo clínico al comparar el grupo intervención frente al control. En la serie de casos este tiempo fue de 46 horas, con un amplio rango entre 9 y 110 horas.

La supervivencia global en las series de casos osciló entre el 61,5 % y el 80 %<sup>24,25,27</sup>. Uno de los trabajos comparó dos subgrupos de pacientes en función del uso del dispositivo bioartificial, como HBAL-simultáneo o como HBAL-no simultáneo, encontrando que la mortalidad en el subgrupo de HBAL-no simultáneo fue estadísticamente superior que la del HBAL-simultáneo<sup>22</sup>.

Tampoco se encontraron diferencias en los parámetros metabólicos, bioquímicos y la evaluación neurológica. En uno de los ensayos clínicos<sup>20</sup> se señaló una disminución significativa de los niveles séricos de bilirrubina total en el grupo intervención cuando se analizó la población total, si bien, no se especificaron dichos niveles, la magnitud de la significación estadística ni los intervalos de confianza. Por su parte, en las series de casos se observó tras la intervención una mejoría en los siguientes parámetros: bilirrubina total<sup>22-24</sup>, bilirrubina directa<sup>23,24</sup>, ALT<sup>23</sup>, tiempo de protrombina y amonio en sangre<sup>22</sup>, actividad de protrombina<sup>24</sup> y puntuación de diversas escalas de evaluación neurológica. Esta mejoría pudo estar favorecida y, por otro lado, ser más fiable, por el no uso de sedantes, lo que permitió realizar una evaluación neurológica no artefactada antes, durante y tras las sesiones de tratamiento con el hígado bioartificial.

Las causas de muerte de los pacientes se encontraron dentro de las relacionadas con las complicaciones de la insuficiencia hepática grave, entre ellas el edema cerebral y la hipotensión, que se presentaron con la misma frecuencia en los dos grupos antes del trasplante<sup>20</sup>, o bien no se achacaron directamente al tratamiento con el hígado bioartificial<sup>23,25,26</sup>.

Estos resultados se vieron reforzados por la alta calidad de los ensayos clínicos recuperados, calificados ambos con el máximo nivel de evidencia (1++), siendo el riesgo de sesgo bajo con excepción del sesgo de selección que se consideró como dudoso en Ellis *et al.*<sup>21</sup>, ya que no se especificó cómo se realizó la secuencia de asignación a los grupos de tratamiento y, si bien no existieron diferencias sustanciales entre el grupo control e intervención, sí fue desigual la distribución por sexo en los diferentes subgrupos. Del mismo modo, existieron dificultades para establecer un tratamiento de soporte estándar con el que comparar. El manejo de estos pacientes es multidisciplinar, con interacción de hepatología, medicina intensiva, anestesia, cirugía, enfermedades infecciosas, hematología, todo lo cual contribuye a variabilidad en la práctica clínica y falta de consenso sobre lo que se consideraría la mejor opción terapéutica. Además, los estudios fueron realizados hace más de 10 años, por lo que los tratamientos en la actualidad podrían ser diferentes a lo establecido en los ensayos clínicos.

Aspectos más concretos relacionados con el manejo de la técnica y la especialización de los profesionales que implantaron el dispositivo, pudieron tener importancia en los resultados obtenidos. La falta de especificación de la experiencia y especialidad de los profesionales que llevaron a cabo la intervención hace difícil la aplicación de los resultados encontrados, excepto en condiciones similares de entrenamiento. A esto se suma la gran variabilidad de los dispositivos bioartificiales disponibles, con diferencias en los tipos celulares empleados, lo que limitaría la generalización de los resultados obtenidos. Se suele coincidir en los debates de análisis en que la masa de células hepáticas que contengan los biorreactores es insuficiente para que sus funciones de biosíntesis sean significativas e influir en el curso clínico. Estos dispositivos pueden funcionar como sistema de detoxificación, pero como sistemas biológicos que aporten funciones de síntesis estarían muy limitados. Existen múltiples iniciativas para diseñar modelos tridimensionales que reproduzcan la estructura hepática (bioingeniería)<sup>41</sup>, aún en etapas iniciales de investigación y por ello lejos de la práctica clínica.

Por otro lado, la creación de subgrupos de pacientes con la consecuente reducción de la muestra, afectaría a la potencia del análisis, no permitiendo descartar que, a pesar de los resultados a priori no efectivos de la intervención, posteriores ensayos clínicos con mayor número de pacientes pudieran ser más efectivos. Sin embargo, dada la baja incidencia de la enfermedad, la acumulación de casos suficientes para la realización de ensayos clínicos con alta potencia estadística resulta difícil. Se estima que en nuestro país la incidencia rondaba un caso por millón de población y año, pero lo cierto es que las necesidades de trasplante por esta causa están reduciéndose. Esto dificulta la evaluación de alternativas terapéuticas como la que motiva esta revisión sistemática.

## Consecuencias en la organización e implicaciones éticas y sociales

Desde el punto de vista técnico, el dispositivo plantea algunas dificultades que podrían ver limitado su uso en la práctica clínica. Entre ellas, la necesidad de aislar los hepatocitos e incorporarlos al dispositivo, lo que implicaría disponer de la infraestructura necesaria y el personal cualificado para ello, con el posible alto coste que supondría.

Por otro lado, la complejidad en el manejo de estos pacientes, así como la pericia de los profesionales encargados de la aplicación del dispositivo en los resultados clínicos

obtenidos, unido a la situación crítica de los pacientes en espera de un tratamiento definitivo, haría necesario el circunscribir su uso a centros sanitarios altamente especializados. En este sentido, una de las grandes limitaciones a la hora de diseñar los ensayos clínicos sería los aspectos éticos. En pacientes con insuficiencia hepática fulminante no se puede restringir el acceso al trasplante hepático urgente cuando se reúnen criterios para el mismo. En nuestro país, el acceso al trasplante hepático en pacientes con fallo hepático fulminante no debería retrasarse gracias al conocido como código 0, más de 24 – 48 horas. El impacto de beneficio del trasplante para todos los pacientes y el corto espacio de tiempo que se le concede al potencial terapéutico del hígado bioartificial, hacen difícil el análisis de sus posibles efectos beneficiosos, aunque recientes publicaciones indican una descenso en la mortalidad en este grupo cuando han sido tratados con el hígado bioartificial (RR: 0,69, IC 95 %: 0,5 – 0,94)<sup>42</sup>. El efecto contrario se halló cuando se estudiaron los dispositivos artificiales sin el componente biológico, donde las revisiones publicadas no sugieren efectos beneficiosos en cuanto a la supervivencia de estos pacientes.

Un grupo diferente de pacientes es el de los que desarrollan un fallo agudo sobre hígado cirrótico. Se han publicado revisiones sobre la categorización de este grupo de pacientes, muy diferente del fallo hepático fulminante, en el que no se espera una recuperación completa de la enfermedad hepática pero sí una mejoría de la función hepática que permita al paciente ganar tiempo para un potencial trasplante hepático, en ausencia de contraindicaciones para el mismo. Para este grupo de pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada la opción del trasplante tiene más limitaciones, porque no son beneficiarios del código 0 y solo cabe priorizarlos mediante baremos de gravedad. En este grupo de enfermos, también se da la condición de multidisciplinariedad y variabilidad en la práctica clínica, pero se puede contar con un periodo de tratamiento más prolongado para evaluar el potencial terapéutico de los equipos de soporte hepático artificial.



## Limitaciones

Nuestra revisión tiene la limitación de no haber realizado un metaanálisis, pero no fue posible debido al escaso número de ensayos clínicos recuperados. Por otro lado, asumimos la mayor probabilidad de publicación de los trabajos con resultados positivos, no descartando el sesgo de selección en nuestra revisión al establecer limitaciones en cuanto al idioma de publicación, si bien la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

## Conclusiones

- Los ensayos clínicos localizados no mostraron, en general, el hígado bioartificial como una intervención efectiva para los pacientes con insuficiencia hepática aguda, al compararse con el tratamiento médico estándar, indistintamente del tiempo de seguimiento o de haber sido o no trasplantado (nivel de evidencia 1++).
- Los parámetros hemodinámicos y evaluación neurológica no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los ensayos clínicos revisados, o bien éstas no fueron especificadas (nivel de evidencia 1++).
- Las causas de muerte de los pacientes se encontraron dentro de las relacionadas con las complicaciones de la insuficiencia hepática grave, y no se achacaron directamente al tratamiento con el hígado bioartificial.
- Los efectos adversos observados en los dos ensayos clínicos fueron poco frecuentes y, en general, de carácter leve, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos adversos notificados en el grupo de la intervención y en el grupo control. No se detectó la presencia de retrovirus porcino en las muestras sanguíneas durante todo el seguimiento (nivel de evidencia 1++).

## Referencias

1. Puri P, Anand AC. Liver support devices. *Medicine update*. 2012;22:489-93.
2. Sgroi A, Serre-Beinier V, Morel P, Bühler L. What clinical alternatives to whole liver transplantation?. Current status of artificial devices and hepatocyte transplantation. *Transplantation*. 2009;87(4):457-66.
3. ECRI Institute. Bioartificial Liver for Treating Liver Failure until Liver Transplantation or Recovery. [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2012.
4. Escorsell A, Mas A. XXXIV Congreso anual de la Asociación Española para el estudio del hígado. Nuevas estrategias terapéuticas en el fallo hepático agudo. *Gastroenterología y Hepatología*. 2009;32:96-104.
5. Kerkhove M, Florio E, Scuderi V, Mancini A, Belli A, Bracco A, et al. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *The International Journal of Artificial Organs*. 2002;25:950-9.
6. Salmerón JM, Lozano M, Agustí E, Mas A, Mazzara R, Marín P, et al. Soporte hepático bioartificial en la insuficiencia hepática aguda grave. Primer caso tratado en España. *Med Clin*. 2001;117:781-4.
7. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *The Lancet*. 1997;349:1081-5.
8. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:542-53.
9. Spirt MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Nurse*. 2006;26:18-28.
10. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous n -acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137:856-64.
11. Garcia-tsoo G, Sanyal AJ, Grace N D, Carey W, the Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-38.
12. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. The management of acute liver failure: Update 2011. *Hepatology*. 2011;1-22.
13. Atienza G. Evaluación de los sistemas de soporte hepático extracorpóreo en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Revisión sistemática. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:352-62.
14. Lee WM. Recent developments in acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:3-16.
15. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *Journal of Hepatology*. 2012;57: 1336–48.

16. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013; 369:2525-34.
17. Nadalin S, Bockhorn M, Malagó M, Valentin-Gamazo C, Frilling A, Broelsch CE. Living donor liver transplantation. *HPB*. 2006;8:10-21.
18. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004.
19. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *The British journal of surgery*. 2011;98:623-31.
20. Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Annals of Surgery*. 2004; 239: 660-70.
21. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology*. 1996;24:1446-51.
22. Ding YT, Qiu YD, Chen Z, Xu QX, Zhang HY, Tang Q, et al. The development of a new bioartificial liver and its application in 12 acute liver failure patients. *World J Gastroenterol*. 2003;9:829-32.
23. Samuel D, Ichai P, Feray C, Saliba F, Azoulay D, Arulnaden JL, et al. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation*. 2002;73:257-64.
24. Qian Y, Lanjuan L, JiaNDong H, Jun L, Hongcui C, Suzhen F, et al. Study of severe hepatitis treated with a hybrid artificial liver support system. 26(6), 507–513. *The International Journal of Artificial Organs*. 2003;26:507-13.
25. Di Nicuolo G, Van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Beld MGHM, Amoroso P, Battisti S, et al. No evidence of in vitro and in vivo porcine endogenous retrovirus infection after plasmapheresis through the AMC-bioartificial liver. *Xenotransplantation*. 2005;12:286-92.
26. Di Nicuolo G, D'Alessandro A, Andria B, Scuderi V, Scognamiglio M, Tammaro A, et al. Long-term absence of porcine endogenous retrovirus infection in chronically immunosuppressed patients after treatment with the porcine cell-based Academic Medical Center bioartificial liver. *Xenotransplantation*. 2010;17:431-39.
27. Choi WC, Arnaout WC, Villamil FG, Demetriou AA, Vierling JM. (2007). Comparison of the applicability of two prognostic scoring systems in patients with fulminant hepatic failure. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2007; 22:93-100.
28. Liu Y, Kang Y, Xia W, Zhou H, Wang Y, Gao Y. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *J South Med Univ*. 2009;29:1529-32.
29. You SL, Liu HL, Rong YH, Zhu B, Liu WS, Mao PY, et al. Clinical study on hybrid bioartificial liver supporting system for acute on chronic liver failure patients. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*. 2011;25:387-9.
30. Luo HT, Liu QM, Tan JJ, Ye YN, Zhang PH, Luo ZD, et al. Observation on hybrid bioartificial liver support systems in treating chronic severe hepatitis: a study of 60 cases. *Chinese Journal of Hepatology*. 2006;14:205-9.

31. Rong YH, Liu HL, You SL, Liu WS, Hu Y, Hou J, et al. Construction and experimental study on off-line hybrid bioartificial liver supporting system with human liver cell line. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*. 2010;24:193-5.
32. Nibourg GA, Chamuleau RA, Van Gulik TM, Hoekstra R. Proliferative human cell sources applied as biocomponent in bioartificial livers: a review. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12:905-21.
33. Ding YT, Shi XL. Bioartificial liver devices: Perspectives on the state of the art. *Front Med*. 2011;5:15-19.
34. Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:195-203.
35. Kumar A, Tripathi A, Jain S. Extracorporeal bioartificial liver for treating acute liver diseases. *J Extra Corpor Technol*. 2011;43:195-206.
36. Catapano G, Patzer JF, Gerlach JC. Transport advances in disposable bioreactors for liver tissue engineering. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2010;115:117-43.
37. Lafuente S, Bertran MJ, Escorsell A. Artificial liver support. Literature review. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:484-7.
38. Pless G. Bioartificial liver support systems. *Methods Mol Biol*. 2010;640:511-23.
39. Stevens C, Busuttill R, Han S, Baquerizo A, Fair J, Shrestha R, et al. An interim analysis of a phase II/III prospective randomized multicenter controlled trial of the Hepat Assist Bioartificial Liver Support System for the treatment of fulminant hepatic failure [abstract]. *Hepatology*. 2001;4:299A.
40. Phua J, Lee KH. Liver support devices. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:208-15.
41. Bañares R, Catalina MV, Vaquero J. Liver support systems: will they ever reach prime time? *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Mar;15(3):312.
42. Zheng Z, Li X, Li Z, Ma X. Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic hepatic failure: A meta-analysis and meta-regression. *Exp Ther Med*. 2013;6(4):929-936.

## Anexos

### Anexo 1. Estrategias de búsqueda

#### MEDLINE

- 1 exp hepatic insufficiency/ or ((liver? or hepat\*) and (disease? or insufficiency or failure)).ti,ab
- 2 Chronic Disease/ or hepatitis/ or hepatitis, alcoholic/ or exp hepatitis, chronic/ or exp hepatitis, viral, human/ or exp drug-induced liver injury/ or exp liver cirrhosis/
- 3 (chronic\* or ((middle or late or end) and stage?) or end?stage or (acute?on adj3 chronic\*) or Hepatitis\* or ((cirrhosis or Injur\* or Necrosis or Encephalopathy or Failure or disease? or insufficienc\*) adj (liver? or hepat\*))).ti,ab
- 4 1 or 2 or 3
- 5 Liver, Artificial/ or Liver, Artificial/ or (((liver? or hepat\*) adj (artificial or bio?artificial or hybrid)) or (hybrid adj3 bio?artificial) or ((liver? or hepat\*) and (device\* adj5 (assist\* or support\* or (support\* adj3 system\*)))) or ("BAL" or HepatAssist or hepamate or "ELAD" or "HBLSS" or "MELS" or "BLSS" or "AMC?BAL")).ti,ab
- 6 Liver Transplantation/ or ((bridg\* adj3 transplant\*) or ((Graftin\* adj3 liver?) or (transplant\* adj3 liver?) or (transplant\* adj3 hepatic\*) or (graftin\* adj3 hepatic\*))).ti,ab
- 7 Liver Regeneration/ or (live\* adj4 regenerat\*).ti,ab
- 8 mortality/ or survival rate/ or (mortalit\* or survival or ((reduc\* or low\* or ameliorat\*) adj4 mortalit\*)).ti,ab
- 9 6 or 7 or 8
- 10 4 and 5 and 9
- 11 humans/ or (animals/ and humans/)
- 12 10 and 11
- 13 limit 12 to (case reports or classical article or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or consensus development conference or consensus development conference, nih or controlled clinical trial or english abstract or evaluation studies or festschrift or government publications or guideline or journal article or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or "scientific integrity review" or systematic reviews or technical report or validation studies)
- 14 limit 13 to yr="2002 -Current"

**EMBASE**

1. 'liver failure'/exp OR (liver\$:ab,ti OR hepat\*:ab,ti AND (disease\$:ab,ti OR insufficiency:ab,ti OR failure:ab,ti))
2. 'chronic disease'/exp OR 'chronic liver disease'/exp OR 'acute on chronic liver failure'/exp OR 'toxic hepatitis'/exp OR 'hepatitis'/exp OR 'liver cirrhosis'/exp
3. chronic\*:ab,ti OR (middle:ab,ti OR late:ab,ti OR end:ab,ti AND stage\$:ab,ti) OR end\$stage:ab,ti OR (acute\$on NEAR/3 chronic\*):ab,ti OR hepatitis\*:ab,ti OR (cirrhosis:ab,ti OR injur\*:ab,ti OR necrosis:ab,ti OR encephalopathy:ab,ti OR failure:ab,ti OR disease\$:ab,ti OR insufficienc\*:ab,ti AND near:ab,ti AND (liver\$:ab,ti OR hepat\*:ab,ti))
4. #1 OR #2 OR #3
5. 'artificial liver'/exp
6. liver\$:ab,ti OR hepat\*:ab,ti AND (artificial:ab,ti OR bio\$artificial:ab,ti OR hybrid:ab,ti)
7. (hybrid NEAR/3 bio\$artificial):ab,ti
8. liver\$:ab,ti OR hepat\*:ab,ti
9. assist\*:ab,ti OR support\*:ab,ti OR (support\* NEAR/3 system\*):ab,ti
10. device\*:ab,ti
11. #9 AND #10
12. #8 AND #11
13. #5 OR #6 OR #7 OR #12
14. 'bal':ab,ti OR 'elad':ab,ti OR 'hblss':ab,ti OR 'mels':ab,ti OR 'blss':ab,ti OR 'amc\$bal':ab,ti OR HepatAssist:ab,ti OR hepamate:ab,ti
15. #13 OR #14
16. 'survival rate'/exp OR 'mortality'/de OR 'liver regeneration'/exp OR 'liver transplantation'/exp
17. (bridg\* NEAR/3 transplant\*):ab,ti OR (graftin\* NEAR/3 liver\$):ab,ti OR (transplant\* NEAR/3 liver\$):ab,ti OR (graftin\* NEAR/3 hepatic\*):ab,ti OR (transplant\* NEAR/3 hepatic\*):ab,ti
18. (liver\$ NEAR/4 regenerat\*):ab,ti
19. ((reduc\* OR low\* OR ameliorat\*) NEAR/4 mortalit\*):ab,ti
20. mortalit\* OR (survival NEAR/3 rate):ab,ti
21. #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
22. #4 AND #15 AND #21
23. #22 AND [2002-2014]/py
24. #23 AND [medline]/lim AND [2002-2014]/py
25. #23 NOT #24
26. 'human'/exp OR ('human'/exp AND 'animal'/exp)
27. #25 AND #26

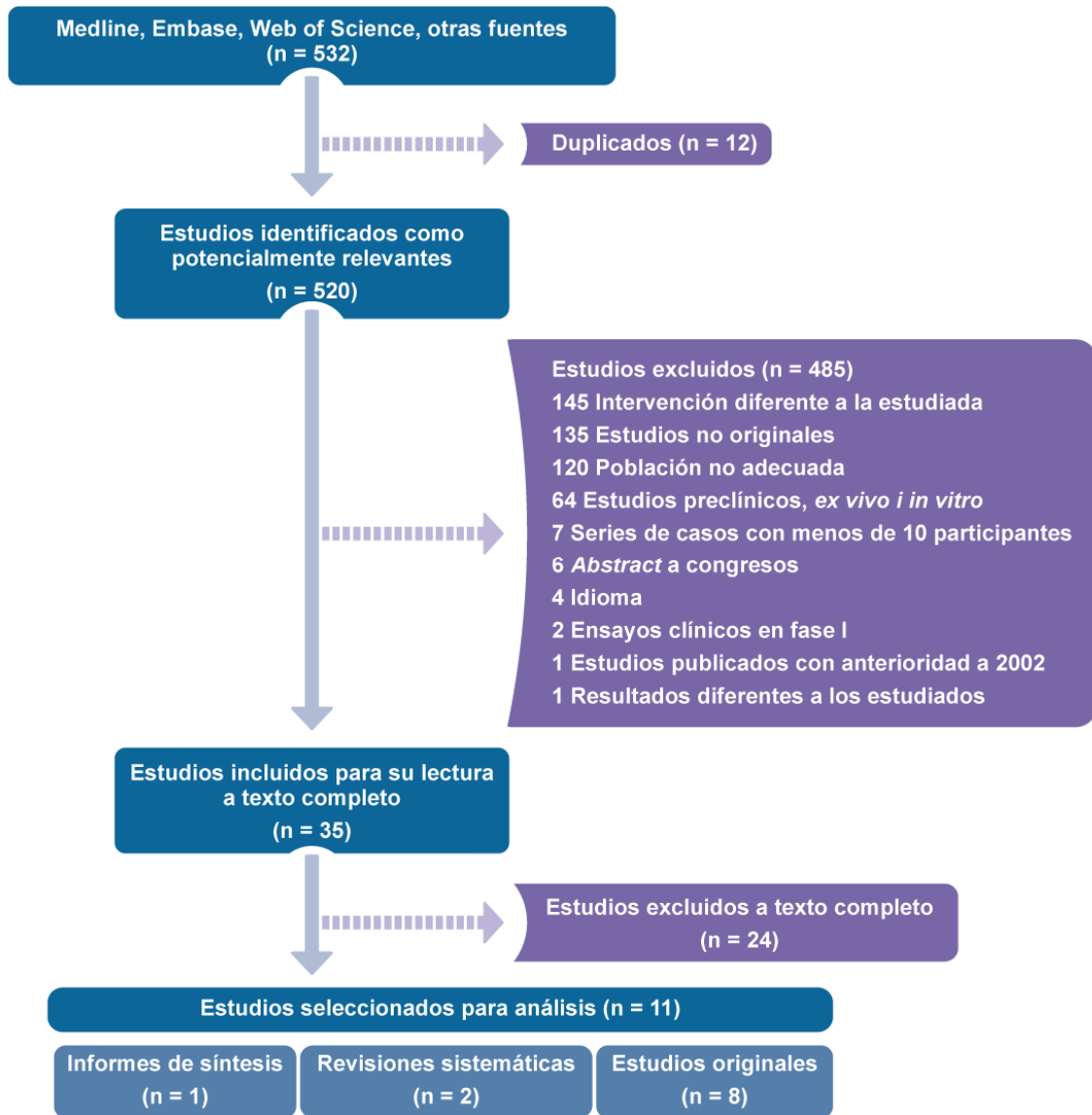
28. #27 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it)
29. #27 AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2002-2014]/py
30. #28 OR #29

**WEB OF SCIENCE**

Title=(bioartificial OR hybrid bioartificial OR bioreactor) AND Title=((liver OR hepatic) AND (failure OR insufficiency OR disease))



## Anexo 2. Diagrama de flujo



### Anexo 3. Cuestionario de calidad de las revisiones sistemáticas (SIGN)

Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala propuesta por SIGN		
	Liu <i>et al.</i> 2004 <sup>18</sup>	Stutchfield <i>et al.</i> 2011 <sup>19</sup>
<b>Sección 1: Validez interna</b>		
Criterio de evaluación	En qué medida se cumple este criterio:	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se cumple adecuadamente</li> <li>- Se cumple parcialmente</li> <li>-No se cumple adecuadamente</li> <li>- No realizado</li> <li>- No recogido</li> <li>- No aplicable</li> </ul>	
<b>1.1 El estudio está dirigido a una pregunta adecuada y claramente formulada</b>	<b>Se cumple adecuadamente</b>	<b>Se cumple adecuadamente</b>
<b>1.2 Se incluye una descripción de la metodología utilizada</b>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se muestra la estrategia de búsqueda</li> <li>- Revisión por pares</li> <li>- Describe el resultado de la búsqueda</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se muestra la estrategia de búsqueda</li> <li>- Revisión por pares</li> <li>- Muestra el diagrama de flujo</li> </ul>
<b>1.3 La búsqueda fue suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes</b>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MEDLINE 1966-septiembre 2002</li> <li>- EMBASE 1985-septiembre 2002</li> <li>- <i>The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register (September 2002)</i></li> <li>- <i>The Cochrane Controlled Trials Register on The Cochrane Library Issue 3 2002</i></li> <li>- <i>The Chinese Medical Database, September 2002</i></li> <li>- Las referencias de los artículos relevantes fueron analizadas</li> <li>- Se incluyeron los artículos indistintamente del lenguaje y del estado de publicación</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MEDLINE enero 1995-enero 2010</li> <li>- EMBASE enero 1995-enero 2010,</li> <li>- <i>The Cochrane Controlled Trials Register on The Cochrane Library</i> enero 1995-enero 2010</li> <li>- Se llevó a cabo además, una búsqueda manual de las referencias de los artículos publicados</li> <li>- El lenguaje de publicación no influyó en la selección de los artículos</li> </ul>
<b>1.4 La calidad de los estudios originales fue evaluada y tenida en cuenta</b>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <p>(No emplearon ninguna escala de evaluación aunque tuvieron en cuenta la calidad metodológica de los estudios: tamaño de muestra, asignación aleatoria, cegamiento, etc.)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <p>(Los estudios fueron evaluados de acuerdo con los criterios de CONSORT: <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)</p>

Evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala propuesta por SIGN		
	Liu <i>et al.</i> 2004 <sup>18</sup>	Stutchfield <i>et al.</i> 2011 <sup>19</sup>
<b>Sección 1: Validez interna</b>		
<b>1.5 Hay suficiente similitud entre los estudios seleccionados para realizar una combinación</b>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <p>Los trabajos incluidos para el análisis cumplen los criterios de inclusión propuestos por los autores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos clínicos controlados comparando un sistema de soporte hepático artificial o bioartificial con la terapia médica estándar o diferentes sistemas de soporte entre sí</li> <li>- Pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada indistintamente de la etiología o el estado de la encefalopatía</li> </ul> <p>Como preveían que los estudios serían heterogéneos emplearon para el análisis un modelo de efectos aleatorios</p>	<p style="text-align: center;"><b>Se cumple adecuadamente</b></p> <p>Los trabajos incluidos para el análisis cumplen los criterios de inclusión propuestos por los autores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos clínicos controlados comparando un sistema de soporte hepático extracorpóreo con la terapia médica estándar</li> <li>- Pacientes con insuficiencia hepática aguda o insuficiencia hepática crónica agudizada</li> </ul> <p>Se evaluó la heterogeneidad en el tamaño del efecto mediante el estadístico Q de Cochrane</p>
<b>Sección 2: Evaluación global del estudio</b>		
<b>2.1 ¿En qué medida el estudio minimiza los sesgos? (++, +, -)</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
	Todos o la mayoría de los criterios se han cumplido. Aquellos no cumplidos es poco probable que modifique las conclusiones	Todos o la mayoría de los criterios se han cumplido. Aquellos no cumplidos es poco probable que modifique las conclusiones
<b>2.2 Si la respuesta es + o -, ¿en qué dirección el sesgo puede haber desviado los resultados del estudio?</b>	<b>No procede</b>	<b>No procede</b>
<b>Sección 3: Descripción de los estudios</b>		
<b>3.1 ¿Qué tipo de estudios están incluidos en la revisión?</b>	14 ensayos clínicos aleatorios	8 ensayos clínicos aleatorios
<b>3.2 ¿De qué modo la revisión ayuda a responder la pregunta de investigación? (resumir la principal conclusión y cómo está relacionada con la pregunta de investigación)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada pueden beneficiarse de los sistemas artificiales de soporte hepático</li> <li>▪ La evidencia respecto a los sistemas de soporte bioartificiales y al tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática aguda pareció menos concluyente</li> <li>▪ Considerando las limitaciones de la evidencia, los sistemas de soporte hepático no pueden ser recomendados de rutina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los sistemas de soporte hepático parecieron mejorar globalmente la supervivencia en la insuficiencia hepática aguda, aunque el riesgo relativo no fue significativo en ninguno de los estudios individualmente</li> <li>▪ No hubo evidencia de mejoría de la supervivencia en la insuficiencia hepática crónica agudizada</li> </ul>

## Anexo 4. Cuestionario de calidad de las revisiones sistemáticas (AMSTAR)

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala AMSTAR		
	Liu <i>et al.</i> 2004 <sup>18</sup>	Stutchfield <i>et al.</i> 2011 <sup>19</sup>
1. <b>¿Se brindó un diseño a priori?</b> La pregunta de investigación y los criterios inclusión deben ser definidos antes de realizar la revisión	Sí	Sí
2. <b>¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?</b> Debe haber al menos dos extractores de datos independientes y un procedimiento de consenso establecido para los desacuerdos	Sí	Sí
3. <b>¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?</b> Debe buscarse en al menos dos fuentes electrónicas. El reporte debe incluir los años y las bases de datos utilizadas (Ejemplo, Central, EMBASE y MEDLINE). Deben mencionarse las palabras clave y/o los términos MESH y si fuera factible, debería brindarse la estrategia de búsqueda. Todas las búsquedas deben ser complementadas con consultas a contenidos actuales, revisiones, libros de texto, registros especializados o a expertos en el campo de estudio en particular, y examinando las referencias en los estudios encontrados	Sí (MEDLINE, EMBASE, <i>The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register, The Cochrane Library, The Chinese Medical Database</i> )	Sí (MEDLINE, EMBASE, <i>The Cochrane Library</i> )
4. <b>¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?</b> Los autores deben afirmar que buscaron reportes sin considerar su tipo de publicación. Los autores deben afirmar si excluyeron o no cualquier reporte (de la revisión sistemática), basados en su estado de publicación, idioma, etc.	Sí (Se incluyeron los estudios indistintamente del estado de publicación o lenguaje)	Sí (El lenguaje de publicación no influyó en la selección de los artículos)
5. <b>¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?</b> Debe suministrarse una lista de los estudios incluidos y excluidos	Sí	Sí (Se proporcionó la lista de estudios incluidos, la de excluidos se señaló que estaba disponible en la versión online)

Evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metaanálisis según la escala AMSTAR		
	Liu <i>et al.</i> 2004 <sup>18</sup>	Stutchfield <i>et al.</i> 2011 <sup>19</sup>
6. <b>¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos?</b> Deben suministrarse los datos de los estudios originales, de forma agregada como en una tabla, sobre los participantes, las intervenciones y los resultados. Deben ser reportados los rangos de las características en todos los estudios analizados por ejemplo, edad, raza, sexo, datos socioeconómicos relevantes, estado de enfermedad, duración, gravedad, u otras enfermedades	Sí	No (No fueron suministrados los datos referentes a edad, sexo o raza en los estudios analizados)
7. <b>¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?</b> Deben suministrarse los métodos de la valoración a priori (Ej. para estudios de efectividad, si el autor decidió incluir solamente ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo, o la asignación oculta como criterio de inclusión); para otros tipos de estudios, serán relevantes ítems alternativos	Sí (Aunque no emplearon ninguna escala de evaluación)	Sí (CONSORT)
8. <b>¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?</b> Los resultados de rigor metodológico y la calidad científica deben ser considerados en el análisis y las conclusiones de la revisión, y declarado explícitamente para formular las recomendaciones	Sí	Sí
9. <b>¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?</b> Para los resultados combinados, debe realizarse una prueba para asegurar que los estudios eran combinables, que valore su homogeneidad (Ej. la prueba de chi-cuadrado para la homogeneidad, I <sup>2</sup> ). Si existiese heterogeneidad debe usarse un modelo de efectos aleatorios y/o considerar si es clínicamente apropiado la combinación (Ej. ¿Es sensato combinar?)	Sí	Sí
10. <b>¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?</b> Una valoración del sesgo de publicación debe incluir una combinación de las ayudas gráficas (Ej. gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) y/o pruebas estadísticas (Ej. prueba de regresión de Egger)	Sí	Sí
11. <b>¿Fue incluido el conflicto de intereses?</b> Las fuentes potenciales de financiamiento deben ser claramente agradecidas tanto de la revisión sistemática como de los estudios incluidos	No (Tan sólo fueron declarados los conflictos de intereses de la revisión sistemática, no se mencionaron los conflictos de intereses de los artículos incluidos en ella)	No (Tan sólo fueron declarados los conflictos de intereses de la revisión sistemática, no se mencionaron los conflictos de intereses de los artículos incluidos en ella)

## Anexo 5. Cuestionario de calidad de los estudios originales: ensayos clínicos aleatorios (SIGN)

Evaluación de la calidad de ensayos clínicos aleatorios según la escala propuesta por SIGN		
	Demetriou <i>et al.</i> 2004 <sup>20</sup>	Ellis <i>et al.</i> 1996 <sup>21</sup>
<b>Sección 1: Validez interna</b>		
Criterio de evaluación	En qué medida se cumple este criterio:	
	- Se cumple adecuadamente	- No realizado
	- Se cumple parcialmente	- No recogido
	- No se cumple adecuadamente	- No aplicable
<b>1.1 El estudio está dirigido a una pregunta adecuada y claramente formulada</b>	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente
<b>1.2 La asignación a los grupos de tratamiento es aleatoria</b>	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente
<b>1.3 Uso de un adecuado método de ocultación de la secuencia de asignación</b>	Se cumple adecuadamente	No recogido
<b>1.4 Los pacientes e investigadores son “cegados” respecto a la asignación a los grupos de tratamiento</b>	No aplicable	No aplicable
<b>1.5 Los grupos de tratamiento y control fueron similares al comienzo del estudio</b>	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente
<b>1.6 La única diferencia entre los grupos es el tratamiento bajo investigación</b>	Se cumple parcialmente	Se cumple adecuadamente
<b>1.7 Los resultados principales son medidos de manera estándar, válida y fiable</b>	Se cumple adecuadamente	Se cumple parcialmente
<b>1.8 ¿Qué porcentaje de individuos o clusters incluidos en cada grupo del estudio abandonaron antes de que el estudio fuera completado?</b>	5 pacientes del grupo de la intervención a estudio no recibieron ésta (2,3 %)	2 pacientes fueron retirados del grupo experimental (17 %)
<b>1.9 Todos los participantes fueron analizados en el grupo en el que fueron asignados aleatoriamente (a menudo referido como análisis por intención de tratar)</b>	Se cumple adecuadamente	Se cumple adecuadamente
<b>1.10 Cuando el estudio es llevado a cabo en más de un sitio, los resultados son comparables en todos ellos</b>	No realizado	No aplicable

<b>Evaluación de la calidad de ensayos clínicos aleatorios según la escala propuesta por SIGN (continuación)</b>		
	<b>Demetriou <i>et al.</i> 2004<sup>20</sup></b>	<b>Ellis <i>et al.</i> 1996<sup>21</sup></b>
<b>Sección 2: Evaluación global del estudio</b>		
<b>2.1 ¿En qué medida el estudio minimiza los sesgos? (++, +, -)</b>	<b>++</b> Todos o la mayoría de los criterios se han cumplido. Aquellos no cumplidos es poco probable que modifique las conclusiones	<b>++</b> Todos o la mayoría de los criterios se han cumplido. Aquellos no cumplidos es poco probable que modifique las conclusiones
<b>2.2 Si la respuesta es + o -, ¿en qué dirección el sesgo puede haber desviado los resultados del estudio?</b>	No procede	No procede
<b>2.3 Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, la evaluación de la metodología usada y el poder estadístico del estudio, ¿tienes la certeza de que el efecto global es debido a la intervención del estudio?</b>	<b>Sí</b> Tamaño muestral elevado Estudio de los factores de confusión Muestra intervalos de confianza Pruebas de significación estadística	<b>No</b> La potencia del estudio es baja
<b>2.4 ¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes objetivo de este informe?</b>	Si	Incierto

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS  
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n Edificio ARENA 1.  
41020 Sevilla. España (Spain)  
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

[www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA)





