

Terapia de soporte hepático  
artificial "Molecular Adsorbent  
Recirculating System" (MARS®)

Informe 1 / 2004

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
de Andalucía



Consejería de Salud  
Agencia de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias de  
Andalucía  
Respuesta rápida

**Terapia de soporte hepático artificial  
“Molecular Adsorbent Recirculating  
System” (MARS®)**

Sevilla, enero de 2004

Informe 1 / 2004



Avda de la Innovación s/n (Edificio Arena 1)  
41020 Sevilla  
ESPAÑA - SPAIN  
Teléfono +34 955006215, Fax +34 955006677  
Email: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Director: José Antonio Valverde Albacete

**Autores**

Flora Martínez Pecino

Román Villegas Portero

Eduardo Briones Pérez de la Blanca

**Documentación**

Antonio Romero Tabares

M<sup>a</sup> Jesús Pérez

ISBN: 689-7362-9

Depósito Legal: SE-1532-06

## ÍNDICE

Introducción	4
Descripción de la tecnología	5
Seguridad	6
Indicaciones y alternativas de tratamiento	7
Metodología	9
Resultados	10
Valoración según la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías (GANT)	15
Conclusiones	17
Referencias	18
ANEXO 1	19

Este documento ha sido elaborado a petición de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud con el objeto de establecer la evidencia disponible sobre un soporte hepático artificial denominado MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) de la compañía TERAKLIN.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática es un fallo de las funciones de síntesis, de metabolismo y de excreción del hígado. A pesar de las mejoras terapéuticas en cuidados intensivos, sigue siendo difícil el tratamiento de la insuficiencia hepática y sus complicaciones concomitantes.

De forma muy general el tratamiento de la insuficiencia hepática consiste fundamentalmente en el manejo de los elementos precipitantes junto al de las complicaciones, pero finalmente suele ser necesario un trasplante hepático. La mortalidad por fallo hepático si no se realiza el trasplante es muy alta, entre el 80-100% de los casos (1). En Andalucía se realizaron 150 trasplantes durante el año 2002 (2).

El papel de los sistemas de soporte es actuar como “puente” entre los pacientes con insuficiencia hepática y el trasplante hepático o permitir la recuperación del hígado o como adyuvante con tratamiento médico estándar (3).

Dentro de los sistemas de soporte extracorpóreo se encuentra el sistema MARS® distribuido por la empresa TERAKLIN.

En España, según información obtenida del hospital Materno-Infantil de Córdoba, varios centros pediátricos utilizan el sistema MARS® entre ellos: Hospital Infantil La Fe de Valencia, Hospital Vall d’Hebron de Barcelona, Hospital La Paz de Madrid y el Hospital Reina Sofía de Córdoba.

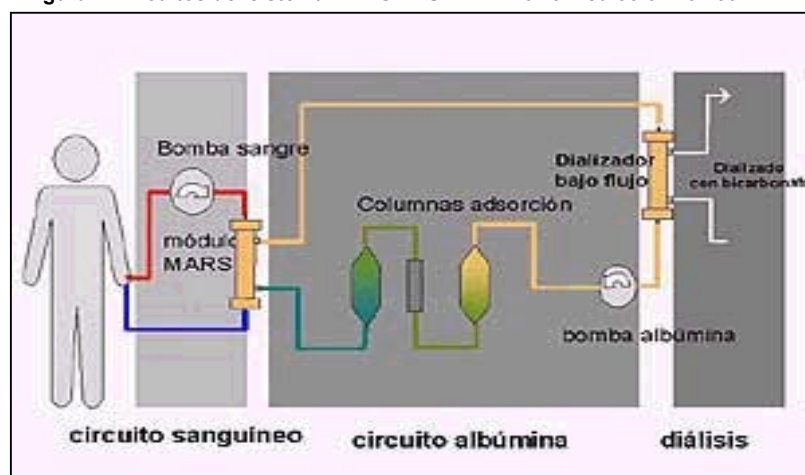
El objetivo de este documento es sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad del sistema MARS® y proporcionar elementos para la toma de decisiones.

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El sistema de soporte hepático artificial denominado MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) es un sistema de soporte hepático extracorpóreo diseñado para eliminar selectivamente toxinas hidrosolubles (como en la diálisis renal) y las toxinas ligadas a la albúmina sanguínea en pacientes con insuficiencia hepática. Como resultado de la pérdida de la función detoxificadora del hígado, en la insuficiencia hepática se produce una acumulación de toxinas que se caracteriza por ictericia, alteraciones de la coagulación y encefalopatía.

El sistema MARS® combina la hemodiálisis convencional junto a un sistema de adsorción con albúmina como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Circuitos del sistema MARS®. FUENTE:Diario Médico 04/10/2002.



Un módulo de uso único soporta el kit de diálisis y contiene una membrana de cambio específica (MARS FLUX). La eliminación de las toxinas se conduce a través de esta membrana permitiendo el paso del circuito sanguíneo al circuito de albúmina usando gradientes de presión oncótica y osmótica(4)\*. Las toxinas unidas a la albúmina son detoxificadas por un filtro de adsorción y una columna de carbón activado. El circuito de

\*NOTA:

Presión osmótica: presión hidrostática generada por el paso de un disolvente (el agua en el caso de los sistemas biológicos) a través de una membrana semi-permeable debido a la diferencia de concentración de los solutos a ambos lados de la membrana.

Presión oncótica: suma de la presión osmótica debida a las proteínas del plasma y de la presión osmótica derivada del equilibrio de Gibbs-Donnan, ocasionado por el gradiente eléctrico que se origina cuando existen proteínas cargadas eléctricamente a un lado de una membrana semi-permeable. Las proteínas del plasma ocasionan una presión osmótica de 20 mm de Hg y las producidas por las partículas cargadas producidas en el equilibrio de Gibbs-Donnan de 7-8 mm de Hg.

albúmina es un circuito cerrado que se interpone entre la sangre del paciente y el líquido de diálisis.

En el anexo 1 aparece una lista de dispositivos de hemodiálisis que son compatibles con el sistema MARS® (precisan diferentes accesorios dependiendo del dispositivo), ya que este sistema sólo es compatible con algunas máquinas de diálisis o con un dispositivo de hemofiltración venovenoso continuo.

La duración del tratamiento varía entre 6-24 horas, pero en la práctica es más frecuente que oscile entre 6-8 horas.

Por tanto el sistema MARS®, es un sistema artificial extracorpóreo, no biológico que actúa como puente para el trasplante o recuperación espontánea o como soporte temporal después del trasplante o injerto hepático.

## SEGURIDAD

Tanto el kit de tratamiento como el monitor MARS® han sido considerados seguros por el sistema de regulación de la Unión Europea, habiendo obtenido la etiqueta CE en enero de 2000.

Ambos están clasificados como dispositivos médicos de la clase IIb, según la clasificación que se muestra en la tabla 1.

Tabla 1: Clasificación de dispositivos médicos de la Unión Europea (accesible en [http://www.fdi.org/pubs/Journal%20Online/50\\_3/art11.pdf](http://www.fdi.org/pubs/Journal%20Online/50_3/art11.pdf))

Clase I	Dispositivos que entran en el mercado sólo con la declaración de conformidad del fabricante
Clase IIa	Dispositivos que están sujetos a una valoración del sistema de control de la calidad de producción por parte de una institución externa.
Clase IIb y III	Dispositivos que están sujetos a un control de calidad tanto durante el diseño como durante la producción.  Los dispositivos de clase III que sean considerados como críticos deben someterse a una evaluación clínica bajo la responsabilidad del fabricante, y la conformidad con el diseño se considerará de manera separada antes de que entre en el mercado

## INDICACIONES Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

De manera general, los mecanismos de soporte serían necesarios en los casos en los que no esté indicado el trasplante o en los que sea necesario un tiempo para que el hígado se recupere (de una intervención quirúrgica, como un injerto) o se lleve a cabo el trasplante hepático.

Las indicaciones específicas propuestas por el fabricante para el sistema y las que se apuntan en distintos estudios son las siguientes:

- Insuficiencia hepática aguda sobre un hígado normal (Fallo hepático agudo): por ejemplo, ante una intoxicación aguda por paracetamol.
- Insuficiencia hepática aguda sobre una hepatopatía crónica, (Reagudización): por ejemplo, en casos de sepsis o de factores hepatotóxicos sobre una cirrosis.
- Insuficiencia hepática progresiva, en el contexto de una hepatopatía crónica descompensada de larga evolución.
- Prurito intratable en síndromes colestásicos crónicos ya que el trasplante hepático es una de las alternativas de tratamiento.
- Como medida de soporte pre y post trasplante hepático u otro tipo de intervención quirúrgica en hígado.

Hay pocas opciones de tratamiento para los pacientes con insuficiencia hepática. La mortalidad en la insuficiencia hepática severa depende del grado de daño hepático y posibilidad de regeneración(6). El tratamiento consiste básicamente en medidas generales o inespecíficas, incluyendo sustitución de electrolitos y fluidos, tratamiento médico para las complicaciones asociadas, infecciones, alteraciones circulatorias, terapia antiácida, tratamiento para los problemas de coagulación y medidas específicas dependiendo de la etiología (N-acetylcysteina en caso de intoxicación por paracetamol).

El trasplante hepático mejora al 90% de pacientes con insuficiencia hepática (6), pero existen falta de donantes, y además algunos pacientes con fallo agudo pueden recuperarse sin necesidad de trasplante si tienen tiempo suficiente para que el hígado se regenere. Este es el papel de los sistemas de soporte.

De manera esquemática estos sistemas se pueden clasificar en dos tipos en función de la presencia de hepatocitos en su estructura.

- Sistemas artificiales, sin elementos celulares y basados en métodos que permiten la eliminación de toxinas(6). Entre ellos se pueden incluir:
  - Exanguino-trasfusión
  - Hemoperfusión con carbón.
  - Plasmaféresis con hemoperfusión.



- Sistemas que combinan hemodiálisis con adsorción a carbón activado como el sistema BioLogic-DT.
- Sistemas que combinan hemodiálisis convencional con un sistema de adsorción con albúmina, dentro de estos últimos se incluye el sistema MARS®.
- Sistemas bioartificiales, que incorporan hepatocitos de diversos orígenes proporcionando funciones sintéticas a la detoxificación. En España en el hospital clínico de Barcelona ya se ha utilizado un soporte hepático bioartificial en el contexto de un estudio aleatorizado, controlado multicéntrico e internacional(7).

## METODOLOGÍA

Se exploraron las bases de datos referenciales: MEDLINE (desde 1996), EMBASE *Pharmacoeconomics & Disease Management* (desde 1996) y EMBASE *Evidence Based Medicine* (desde 1996). La consulta se realizó mediante términos de lenguaje natural. La introducción de términos controlados no produjo resultados de más calidad, disminuyendo la precisión sin aumento de la exactitud, dada la terminología específica utilizada por los autores. La cadena utilizada para la exploración de las tres bases fue: (((molecular adsorbent?) NEAR1 (rec\* system)) IN TI,AB) or ("albumin dialysis" IN TI,AB))

Se seleccionaron los ensayos clínicos, revisiones de la literatura, metaanálisis, conferencias de consenso y estudios multicéntricos.

Se consultaron las publicaciones de las agencias de evaluación pertenecientes a la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) y la Cochrane Library (Issue 2, 2003). Se buscó en los sitios Web de la National Guideline Clearinghouse, la Food and Drug Administration (FDA), la Blue Cross Blue Shield Association, el National Institute for Clinical Excellence (NICE), y la base de datos de la red EUROSCAN, para localizar informes y recomendaciones de sociedades e instituciones internacionales. Se utilizaron términos generales en texto libre para poder localizar dichas publicaciones (*liver transplantation*, *molecular adsorbent recirculating system*, *liver*, *liver failure*).

Como referencia del estándar de actuación habitual se buscaron guías de práctica clínica y recomendaciones de las siguientes sociedades científicas: Sociedad Española de Hepatología, Asociación Española para el Estudio del Hígado, y Sociedad Española de Nefrología. Se consultó la revista *Liver Transplantation*.

Se realizó una lectura, evaluación crítica y una síntesis cualitativa de las publicaciones encontradas. Se valoró tanto la actualización de la publicación (fechas de la revisión), como la metodología empleada en su realización. Para valorar las revisiones sistemáticas se usaron la lista de comprobación de la iniciativa QUOROM(8) y la lista de comprobación del Centro para las Revisiones y la Diseminación (CRD) de York(9). Para evaluar los informes de evaluación se usó la lista de comprobación de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) accesible en <http://www.inahta.org/>.

## RESULTADOS

Se localizaron cuatro documentos que se consideraron relevantes y actualizados, y que sintetizaban la evidencia disponible hasta este momento, por lo que nos hemos basado en sus conclusiones para la redacción del informe. En las búsquedas de estudios primarios se comprobó que todas las revisiones incluían los 2 únicos ensayos clínicos que existían, aunque hemos podido localizar un ensayo más publicado en fecha posterior a la publicación del último de los informes.

Los cuatro informes localizados son:

- Un informe del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica (NICE) del Sistema Nacional de Salud británico publicado en abril 2003. Se basa en una revisión rápida de la literatura sobre la diálisis extracorporal con albúmina para insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica. En ella se incluyen dos ensayos controlados aleatorizados (que agrupan en un metaanálisis) y seis estudios no controlados. Incluyen también la revisión del JAMA de enero de 2003. Tienen como objetivo la publicación de directrices sobre el tema para marzo de 2004.
- Una revisión sistemática de LL Kjaergard publicada en JAMA (enero de 2003) sobre los sistemas de soporte artificiales y bioartificiales en la insuficiencia hepática aguda y en la insuficiencia hepática aguda sobre una hepatopatía crónica. La revisión se realizó siguiendo un protocolo Cochrane de los mismos autores. La revisión incluye 12 ensayos controlados aleatorizados, dos de los cuales utilizan el sistema MARS® (el resto de ensayos evalúan otros sistemas).
- Un informe del National Horizon Scanning Centre (Universidad de Birmingham) de enero 2003, detectando el sistema MARS® como una tecnología emergente con posible impacto sobre los sistemas sanitarios. No realizan una revisión sistemática, pero incluían los dos ensayos clínicos, además de varias series de casos.
- Una recomendación del Committee for Evaluation and Diffusion of Innovative Technologies (CEDIT) de París publicadas en Julio de 2001, basadas en un informe de evaluación al que no hemos accedido, pero que está basado en una revisión sistemática.

El ensayo de LE Schmidt 2003(10), no incluido en las revisiones, se realizó en pacientes con insuficiencia hepática hiperaguda (cuando la encefalopatía hepática grado 3 a 4 aparece en siete días desde la aparición de los primeros síntomas). Este ensayo tiene diferentes problemas metodológicos, el principal de los cuales es no aportar los resultados de comparación entre el grupo control e intervención.

Hay en marcha diferentes ensayos sobre el tema, que se esperan publicar en los próximos meses.

Tanto el informe del NICE (y su revisión) como la revisión de Kjaergard los hemos considerado de buena calidad, aunque de su análisis y de la lectura de los 2 ensayos clínicos que incluyen se pueden hacer algunos comentarios sobre la validez y la generalización.

### Validez y generalización de los estudios incluidos en las revisiones

Las características de los pacientes incluidos en los estudios (tabla 2) son diferentes, por lo que es difícil la generalización de las características clínicas de la población que se puede beneficiar de la técnica.

Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión en los ensayos

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Mitzner 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Síndrome Hepatorrenal</b></li> <li>▪ Creatinina sérica &gt;1,5mg/dl</li> <li>▪ Oliguria&lt;500ml/d</li> <li>▪ Sodio en orina&lt;20mmol/L</li> <li>▪ CVP&gt;8cmH<sub>2</sub>O</li> <li>▪ Necesidad de tratamiento con hemodiálisis/filtración</li> <li>▪ Edad: 18-60 años</li> <li>▪ Consentimiento informado</li> <li>▪ Insuficiencia hepática crónica (3 de 4 criterios)</li> <li>▪ Signos ecográficos de daño hepático</li> <li>▪ Función sintética inapreciable               <ul style="list-style-type: none"> <li>- hipoalbuminemia &lt;30g/L</li> <li>- tiempo de protombina prolongado (quick value &lt;70%)</li> <li>- antitrombina III &lt;70%</li> <li>- colinesterasa sérica &lt;40μmol/s/L o &lt;2.3kU/L</li> </ul> </li> <li>▪ Hiperbilirrubinemia (&gt;15mg/dL)</li> <li>▪ Encefalopatía hepática (gradol-IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fallo hepático fulminante</li> <li>▪ Sepsis sin respuesta a tratamiento antibiótico</li> <li>▪ Hemorragias agudas severa</li> <li>▪ Malignidad</li> <li>▪ Insuficiencia renal obstructiva/crónica</li> <li>▪ Embarazo</li> <li>▪ Enfermedad cardiopulmonar severa</li> </ul>
Heeman 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cirrosis (Child-Turcotte-Pugh Index [CTP] &gt; 7)</li> <li>▪ Descompensación e hiperbilirrubinemia severa (bilirrubina total sérica &gt;20 mg/dL).</li> <li>▪ Edad 18-65 años.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obstrucción hepatobiliar que impida el tratamiento extracorporal</li> <li>▪ Sangrado activo o sepsis (con inestabilidad hemodinámica)</li> <li>▪ Comorbilidad con mal pronóstico (necrosis, pancreatitis, cáncer o insuficiencia cardiopulmonar).</li> <li>▪ Coma de origen no hepático</li> <li>▪ Intervención quirúrgica amplia durante el mes previo a la intervención</li> <li>▪ Embarazo</li> </ul>

**Generación y ocultación de la asignación:** Tanto en el ensayo de Mitzner como en el de Heeman se pueden considerar adecuadas.

**Cegamiento:** Debido a la naturaleza de los sistemas de soporte fue imposible realizar un doble ciego. El cegamiento de la evaluación de los resultados si se podía realizar pero sólo se realizó en el ensayo de Heeman.

**Pérdidas:** Las pérdidas de pacientes, tanto en el grupo intervención como en el grupo control, no se describieron salvo las pérdidas del grupo control en el seguimiento en el ensayo de Heeman.

Aunque la mayoría de los estudios están realizados en pacientes con insuficiencia hepática aguda en insuficiencia hepática crónica, estos son un grupo heterogéneo, especialmente en cuanto a las causas de la descompensación. Por ejemplo, aunque mucho de los estudios incluyeron pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol, no se hizo el intento de separar el efecto del procedimiento estudiado del efecto de la abstinencia alcohólica, ni se tuvo en cuenta el tiempo de hospitalización.

Otro problema metodológico es que las muestras de los ensayos se calcularon para medidas de resultado intermedias (disminución de bilirrubina en sangre), intentando después extraer conclusiones sobre medidas clínicas (mortalidad, calidad de vida), que no se habían tenido en cuenta en el cálculo del tamaño muestral.

Ambos ensayos se interrumpieron de forma prematura. El ensayo de Heeman se interrumpió después de un análisis provisional por un beneficio significativo en el grupo intervención. Esto sin embargo es discutible ya que la significación estadística del análisis previo fue sólo de un 3 %.

Por último, aunque la mayoría de los estudios están financiados en parte por la industria no existe una declaración explícita de conflicto de interés por parte de los investigadores.

Los resultados que a continuación se aportan se centran en la siguiente indicación: Insuficiencia aguda en una insuficiencia hepática crónica. Sólo aportaremos datos sobre la insuficiencia hepática aguda obtenidos de la revisión de Kjaergard realizada sobre diferentes sistemas de soporte artificiales y bioartificiales.

## Resultados de los estudios

### Mortalidad

En el metaanálisis realizado por el NICE sobre el efecto de este sistema en la mortalidad de la insuficiencia hepática aguda sobre una hepatopatía crónica, se obtuvo una disminución del riesgo de muerte, con un Riesgo Relativo de 0.46 (IC 95% 0.24-0.87). Las series de casos (con las limitaciones de este diseño) incluidas en esta revisión apuntan que la supervivencia de los pacientes sometidos a esta técnica es del 56-70%.

Mejora la supervivencia de los pacientes en el contexto de síndrome hepatorenal tipo I y durante la descompensación aguda en una insuficiencia hepática crónica(4).

En la revisión sistemática de Kjaergard sobre sistemas de soporte artificiales y bioartificiales en la insuficiencia hepática aguda y en la insuficiencia hepática aguda en hepatopatía crónica, se buscó como primera medida de resultado la mortalidad por todas las causas, con los siguientes resultados:

- En un análisis estratificado de todos los sistemas de soporte artificiales, reducen la mortalidad de la insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica en un 33%.
- Los sistemas de soporte tanto artificiales como bioartificiales no reducen la mortalidad en insuficiencia hepática aguda.
- Una vez analizados por separado los dos ensayos clínicos aleatorizados sobre el sistema MARS<sup>®</sup>, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad.

### **Puente a trasplante hepático**

Se define como el número de pacientes en cada grupo que pasan a una situación clínica que contraindica el trasplante hepático. En ninguno de los dos ensayos realizados sobre el sistema MARS se tuvo en cuenta esta medida de resultado.

En la revisión de Kjaergard (teniendo en cuenta todos los sistemas de soporte) fue una medida de resultado secundaria, y se encontró en ensayos sobre otros sistemas de soporte. Teniendo en cuenta los sistemas tanto artificiales como bioartificiales, el Riesgo Relativo fue 0.87 (IC 95% 0.73-1.5).

### **Otros resultados**

En la revisión del NICE se recogen otros resultados que fueron más positivos, como la reducción de niveles de bilirrubina y de otras toxinas ligadas a la albúmina. Sin embargo advierten que no está claro que esto pueda traducirse en aumento de la supervivencia.

Se producen mejoras en el grado de encefalopatía hepática(4).

Los artículos publicados muestran una mejora de la función hepática y parámetros hemodinámicos pero en un periodo corto de seguimiento de los pacientes(4).

### **Efectos adversos**

El registro de efectos adversos en los ensayos es bastante pobre(6). El efecto adverso más frecuente ha sido el sangrado, registrando el ensayo de Heeman sangrados menores. Otros efectos fueron coagulación vascular diseminada, sepsis, fiebre, hipotensión y fallo renal.

### **Aspectos económicos**

El coste del equipo completo es 27.507€ (4). El coste del equipo para una sesión de diálisis son aproximadamente 3.049€ por paciente. En el informe del CEDIT se consideró un promedio de cinco sesiones por paciente, siendo el coste total por paciente 15.245€(4).

### **Impacto en la organización**

Como el sistema MARS® está basado en equipos de diálisis, se necesitaría un entrenamiento mínimo para su uso en unidades que ya dispongan y usen estos equipos (~~Unidades de Cuidados Intensivos~~). Si se utilizara en otros servicios se necesitaría una reorganización y un entrenamiento de los profesionales. ~~En este caso una alternativa sería que se proporcionara este servicio desde unidades de nefrología.~~ El personal implicado, variará dependiendo de la organización de los diferentes servicios en cada hospital y de los pacientes a los que vaya dirigido (pacientes adultos o pediátricos).

## VALORACIÓN SEGÚN LA GUÍA DE ADQUISICIÓN DE NUEVAS TECNOLOGÍAS (GANT)

*¿Cumple los requisitos normativos de los organismos competentes y son suficiente las características técnicas para garantizar un buen funcionamiento?*

- La terapia de soporte hepático artificial con sistema MARS<sup>®</sup> cumple con los requisitos legales para su comercialización, y se puede considerar segura según la normativa de la Unión Europea.
- Tanto el Kit de tratamiento como el monitor MARS<sup>®</sup> están clasificados como dispositivos médicos de la clase IIb por tanto estos dispositivos están sujetos a un control de calidad tanto durante el diseño como durante la producción.

*¿Se encuentra en fase experimental o se enmarca dentro de una nueva prestación sanitaria?*

- Se enmarca en fase de implantación precoz.

*¿Se puede considerar adecuada a la cartera de servicio?*

- Se puede considerar adecuada en la cartera de servicio de hospitales que tengan unidades de diálisis, ya sea en sea en el servicio de nefrología, en el servicio de cuidados críticos o en las unidades de trasplante, para las indicaciones para las que hay evidencia.
- El resto de indicaciones se deberían incluir dentro de estudios que ayuden a mejorar la práctica clínica.

*¿Hay evidencia suficiente para la toma de decisiones?*

- Aunque no existen gran cantidad de estudios al respecto hay al menos tres ensayos clínicos aleatorizados y dos revisiones sistemáticas, con lo que pueden obtener algunas conclusiones.
- Las revisiones se pueden considerar de buena calidad. Los ensayos, sin embargo presentan algunos problemas metodológicos, que suponen una mayor probabilidad de sesgo.
- Las características de los pacientes incluidos en los diferentes estudios son muy diferentes haciendo difícil la generalización de los resultados. Por tanto es difícil determinar los criterios clínicos de los pacientes que pueden beneficiarse de esta terapia. Los dos tipos de pacientes incluidos en los ensayos clínicos encontrados son: insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica.
- Todos los estudios incluyeron pacientes adultos. No hay ensayos clínicos con niños.

*¿Se proporciona suficiente información para valorar si la nueva técnica presenta un margen de mejora suficiente respecto a la práctica actual?*

- Mejora la supervivencia en el contexto de síndrome hepatorenal tipo I y durante una descompensación aguda en insuficiencia hepática crónica.



Sobre el resto de indicaciones no hay suficiente evidencia como para hacer afirmaciones sobre su efectividad.

- No se encontró una mayor tasa de efectos adversos, aunque los diseños no consideraron esto como una medida de resultado.
- Mejora el grado de encefalopatía, parámetros hemodinámicos en un corto periodo de seguimiento de los pacientes.

*¿Cuál es el impacto previsible sobre la organización de servicios y sobre los pacientes?*

- En las unidades de diálisis, no aumentaría el tiempo por sesión, ya que se realiza a la vez que la diálisis convencional. Sin embargo, aumentaría el número de pacientes que recibirían diálisis, aunque no supondría una necesidad de nuevas unidades.
- En pacientes con insuficiencia aguda, aumentarían las posibilidades de recuperación, apareciendo como una opción menos invasiva que otros sistemas de soporte.
- Para realizar una estimación de pacientes candidatos para este sistema se solicitó información del **CMBDA del año 2002** al Servicio de Producto Sanitario del S.A.S. Los resultados obtenidos son los siguientes

Indicación	Nº de episodios
Insuficiencia hepática aguda en una insuficiencia hepática crónica	75
Insuficiencia hepática aguda sin hepatopatía crónica de base	291
Trasplante hepático	127

Con las limitaciones que tiene este sistema de información, podemos deducir que el número de pacientes candidatos oscilaría entre 300 y 500, con tendencia a aumentar en la medida en que se incluyan situaciones no recogidas en la codificación de la CIE 9ª, y pacientes diferentes a los incluidos en los ensayos clínicos o en situaciones asimilables.

## **CONCLUSIONES**

1. Las indicaciones precisas sobre esta técnica están todavía por determinar. Por lo tanto no se recomienda un uso amplio de ésta. De acuerdo con la literatura, mejoraría la supervivencia en el contexto de síndrome hepatorenal tipo I y durante una descompensación aguda en insuficiencia hepática crónica.
2. Pacientes que no estén dentro de estas indicaciones sólo deberían incluirse dentro de estudios que nos permitan valorar mejor sus indicaciones y mejorías clínicas, como ensayos clínicos bien diseñados o estudios de seguimiento de uso con medición de resultados clínicos.
3. Se debería hacer un seguimiento de la literatura publicada al respecto. Con una reevaluación de la técnica en un plazo determinado.

## REFERENCIAS

(1) National Horizon Scanning Centre. Molecular adsorbent recirculating system (MARS<sup>®</sup>) for acute and chronic liver failure. National Horizon Scanning Centre. January 2003.

(2) Anuario estadístico de Andalucía 2003. Recursos sanitarios y salud de la población. Utilización de los recursos sanitarios. Trasplantes de órganos y tejidos realizados en Andalucía. Año 2002. Sevilla: Instituto de Estadística de Andalucía. P 227.

(3) National Institute for Clinical Excellence (NICE). Intervencional procedures programme. Interventional procedures overview of extracorporeal albumin dialysis for acute-on-chronic liver failure.[Internet]. Londres: NICE. April 2003 [consultado todo en 15-11-2003].URL <http://www.nice.org.uk>

(4) Committee for Evaluation and Diffusion of Innovative Technologies (CEDIT). MARS<sup>®</sup> Liver support (Molecular adsorbents recirculating system). Paris: CEDIT. July 2001

(5) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, et all. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Liver Transp 2000; 6:277-286.

(6) Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bio-artificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. JAMA 2003; 289:217-222.

(7) Salmerón JM, Lozano M, Agustí E, Mas A, Mazzara R, Marín P, Ordinas A, Rodes J. Soporte hepático bioartificial en la insuficiencia hepática aguda grave. Primer caso tratado en España. Med Clin 2001; 117:781-784.

(8) Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, por el Grupo QUOROM. Mejora de la calidad de los informes de los metaanálisis de ensayos clínicos controlados: el acuerdo QUOROM. Rev Esp Salud Pública 2000; 74:107-118

(9) Khan KS, Riet G, Glanville, Sowden AJ, Kleijnen J, editores. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews. CRD report number 4 (2 ed). York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, 2001.

(10) Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hiperacute liver failure: a prospective controlled trial. Liver Transp 2003; 9:290-297.

**ANEXO 1****LISTA DE DISPOSITIVOS COMPATIBLES CON EL SISTEMA MARS®**(accesible en: [http://www.teraklin.com/eng/compatibility\\_list.html](http://www.teraklin.com/eng/compatibility_list.html))

<b>Fabricante</b>	<b>Dispositivo de hemodiálisis</b>
MEDICA(Distribut.:AS-L VMP Gmbh/Germany)	EQUAsmart
Eddwards Life-sciences	Aquarius
B.BRAUN	Dialog
Hospal	PRISMA
	Monitral-S
	Integra
	BSM22 SC/VPM
GAMBRO	Ak 95, AK100
	Ak 200
	Ak 200 ULTRA
Cobe	Centry-system 3
KIMAL	Hygieia Plus
BAXTER	BM 25
B.BRAUN	DIAPACT CRRT
Fresenius	MultiFiltrate
	A2008C,2008H
	4008,4008H
	ADM08
Gambro	AK 10(BMM10-1/UDM10-1)
	AK10 IC(BMM10-1/HFM10-1IC)



JUNTA DE ANDALUCIA