

XXXIV CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Nuevas estrategias terapéuticas en el fallo hepático agudo

A. Escorsell* y A. Mas

Servicio de Hepatología, UCI del Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic, Barcelona, España

Introducción

El fallo hepático agudo es una enfermedad grave resultante de una necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático. Comporta una elevada mortalidad, así como la presencia de alteraciones hemodinámicas, metabólicas, cerebrales (edema cerebral, encefalopatía hepática), renales (fracaso renal agudo, síndrome hepatorenal), coagulopatía y una importante susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas, lo que finalmente puede condicionar un fracaso multiorgánico.

En la actualidad, el término fallo hepático agudo puede aplicarse a 2 entidades distintas: la insuficiencia hepática aguda grave (*acute liver failure [ALF]*) y la descompensación aguda de una hepatopatía crónica (*acute-on-chronic liver failure [ACLF]*). Ambas tienen en común una insuficiencia hepatocelular grave, un mal pronóstico a corto plazo y una potencial reversibilidad.

En concreto y brevemente, ALF se define por la aparición de insuficiencia hepática aguda en un hígado previamente sano. Los criterios diagnósticos aceptados son: *a)* hepatopatía aguda, de menos de 28 semanas de evolución; *b)* presencia de encefalopatía hepática de cualquier grado, y *c)* tasa de protrombina < 40% (INR ≥ 1,5). Según el intervalo entre la aparición de ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática, se clasifican en fulminantes (menos de 14 días) y subfulminantes (entre 2 y 28 semanas). En nuestro medio obedecen a causas infecciosas (virus

de la hepatitis B [VHB] mayoritariamente) en el 37% de los casos, tóxicas en el 20%, cuadros autoinmunes, isquémicos, neoplásicos, etc., en el 11% y el resto 32% es de origen desconocido¹.

ACLF es una entidad de reciente introducción que se define como un deterioro agudo y grave de una hepatopatía crónica previamente conocida. Su diagnóstico requiere las siguientes condiciones: aparece en un paciente con cirrosis hepática conocida, se desarrolla tras un acontecimiento precipitante agudo (de cualquier etiología) y comporta un elevado riesgo de muerte en los 3-6 meses posteriores. Las principales manifestaciones de esta entidad son el síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática y el fracaso orgánico, y se asocia con una mortalidad del 50-90%².

La incidencia de ambas enfermedades es claramente dispar. Mientras ALF se presenta en menos de 50 casos por 100.000 habitantes y año en Europa (según la Agencia Europea de Medicamento [EMEA] Orphan Drug Committee), ACLF, aun con la dificultad que implica dar cifras por la amplitud y la heterogeneidad de su definición, tiene una incidencia de más del 40% en los pacientes con cirrosis avanzada en un período de 5 años, lo que implica más de 4.000 casos durante este período^{3,4}.

En las 2 entidades, la introducción y la generalización del trasplante hepático ha significado un hito crucial. En el caso de ALF, se ha pasado de supervivencias del 15-20% a cifras superiores al 60-80% al año, según la etiología y las características del paciente⁵. Por lo que respecta a ACLF, aunque nuevamente no pueden ofrecerse cifras exactas, como se observa en la figura 1, se ha pasado de supervivencias anecdóticas

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aescor@clinic.ub.es (A. Escorsell).

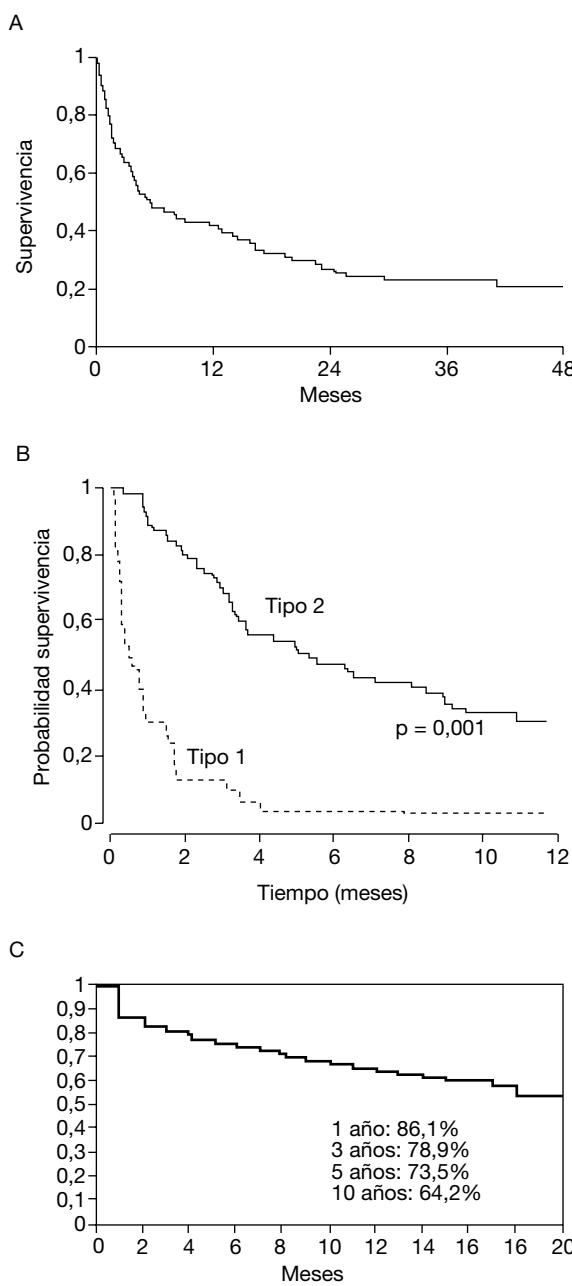


Figura 1 Supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática. A. Tras el primer episodio de encefalopatía hepática³. B. Tras el desarrollo de síndrome hepatorenal de tipo 1 y 2⁴. C. Tras la realización de un trasplante hepático electivo (serie del Hospital Clínic de Barcelona).

cas antes de la realización de trasplantes hepáticos a supervivencias superiores al 70% a los 5 años de seguimiento (Organización Nacional de Trasplantes, informe 2007).

A pesar de estos excelentes resultados, cabe realizar 2 consideraciones respecto al trasplante hepático: en primer lugar, la falta de órganos adecuados para trasplante hace que, en nuestro país, el que posee el mayor porcentaje de donaciones del mundo

(34,3/millón de habitantes), menos del 50% de los pacientes en lista de espera para recibir un hígado sea finalmente trasplantado (Organización Nacional de Trasplantes, informe 2007). En segundo lugar, de aplicación a los pacientes con ALF, trasplantar a una persona previamente sana implica convertirla en un paciente de por vida, dependiente de medicaciones, revisiones y potenciales complicaciones graves. Por el contrario, la recuperación espontánea sin trasplante implica una vuelta a la vida normal.

Además, debemos recordar que el hígado posee una característica excepcional respecto a otros órganos: su capacidad de regeneración. Así, parece que tras la pérdida de células parenquimatosas hepáticas inducida por distintas lesiones acontece un proceso de replicación y diferenciación de progenitores intrahepáticos (células ovales) en el que influyen citocinas, factores de crecimiento y distintas vías metabólicas. Esta capacidad regenerativa se pone clínicamente de manifiesto en los donantes vivos de hígado tras una hepatectomía y en los receptores de estos implantes «parciales» (fig. 2)⁶.

Así pues, debemos buscar estrategias terapéuticas dirigidas a minimizar la lesión y potenciar la regeneración del parénquima hepático, con el fin de no requerir un trasplante o de prevenir las manifestaciones del fallo hepático hasta la obtención de un órgano adecuado para trasplante o, de preferencia, hasta la recuperación de la función hepática del hígado native. En este capítulo revisaremos las técnicas de soporte hepático artificial y bioartificial dirigidas a este último objetivo.

Sistemas de soporte hepático artificial y bioartificial

Se dividen en soporte artificial (fundamentalmente diálisis con albúmina) y bioartificial. Este último se caracteriza por incorporar al sistema células hepáticas de distinto origen, como veremos más adelante.

Base racional para el uso de los sistemas de soporte hepático

Un sistema de soporte hepático ideal debería eliminar componentes tóxicos, metabolizados por el hígado en condiciones normales, de la sangre de los pacientes y, al mismo tiempo, reemplazar la función hepática hasta el trasplante o la recuperación funcional del parénquima hepático. Además, debería ser de fácil utilización, con mínimos efectos adversos y no excesivamente caro⁷. El parénquima hepático tiene funciones de síntesis, regulación y desintoxicación. Esta alta complejidad funcional hace que, hasta la fecha, sólo otro hígado o algún sistema que contenga hepatocitos

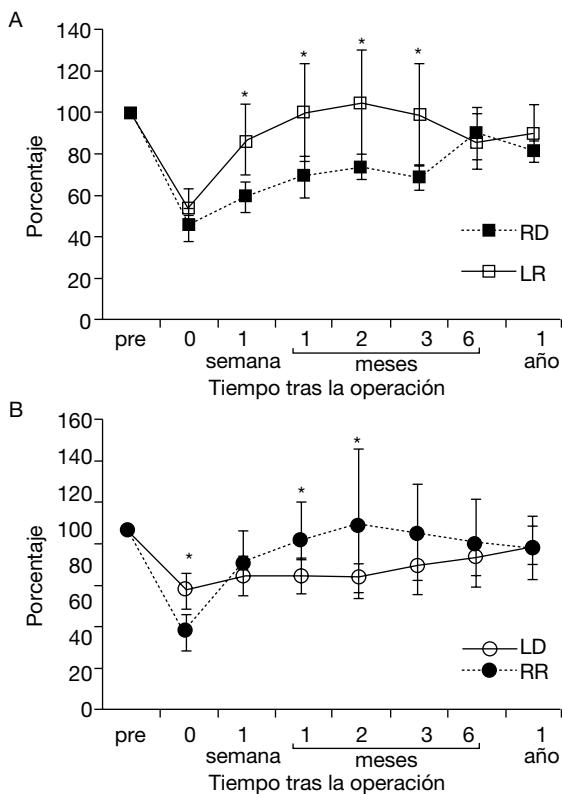


Figura 2 Regeneración hepática en donantes y receptores. A. Regeneración del lóbulo hepático izquierdo en donantes de lóbulo derecho (RD) y en receptores de lóbulo izquierdo (LR). B. Regeneración del lóbulo hepático derecho en donantes de lóbulo izquierdo (LD) y receptores de un lóbulo derecho (RR).

*p < 0,05 entre donante y receptor. Como puede observarse, la regeneración es mayor en receptores que en donantes⁶.

funcionales en cantidad suficiente sea capaz de desempeñar las funciones de un parénquima dañado. Ésta es la base para el uso de células hepáticas en los denominados sistemas de soporte hepático bioartificiales, que veremos más adelante.

En cuanto a los sistemas de soporte artificial, sin presencia de material celular, los objetivos son, fundamentalmente, la desintoxicación del organismo de componentes tóxicos de metabolismo hepático y, como veremos, también renal. Su uso se justifica en la llamada «teoría tóxica», por la que estos componentes tóxicos no eliminados desencadenarían daño celular con necrosis y apoptosis de células hepáticas, liberación de más componentes tóxicos y, finalmente, disfunción cerebral, renal, circulatoria y fracaso multiorgánico.

Entre los componentes tóxicos que se conoce se acumulan en la insuficiencia hepatocelular destaca-ríamos: ácidos biliares, bilirrubina, prostaciclina, óxido nítrico, ácidos grasos, triptófano, amonio, lactato, citocinas proinflamatorias, etc. Como puede observarse, la mayor parte de estos componentes circula

unida a albúmina. Esto justificaría la baja eficacia de los sistemas basados exclusivamente en la eliminación de sustancias hidrosolubles, entre los que se incluyen el recambio sanguíneo y plasmático, la hemofiltración venovenosa continua (CVVHF), la hemoperfusión a través de carbón activado o macrorresinas, la hemodiálisis de alto flujo, la plasmaférésis e, incluso, el sofisticado sistema BioLogic DT, que no ha demostrado ninguna eficacia en cuanto a supervivencia en pacientes con fallo hepático^{8,9}.

En la actualidad, pues, los sistemas de soporte hepático artificial utilizados son aquellos capaces de eliminar sustancias tanto hidrosolubles como unidas a proteínas, y esto se consigue mediante la diálisis con albúmina o el fraccionamiento del plasma y su posterior filtración. A estos sistemas nos referiremos a continuación.

Tipos de sistemas de soporte artificial

En la actualidad, los sistemas de soporte hepático artificial utilizados en la clínica son: Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS, Gambro, Suecia) y Fractionated Plasma Separation, Adsorption, and Dialysis System (FPAD, Prometheus™, Fresenius Medical Care, Alemania). El método Single Pass Albumin Dialysis (SPAD) está en desuso respecto a los 2 anteriores.

El sistema MARS se describe en la figura 3. Fue desarrollado inicialmente en Rostock (Alemania) y utiliza albúmina exógena al 10-20% y una membrana de polisulfona perforada con una superficie de adsorción de 2,2 m² y poros que no permiten el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kD¹⁰. El sistema Prometheus (fig. 4) presenta, como diferencia esencial respecto al anterior, el uso de la albúmina propia del paciente. Esta albúmina es separada del plasma mediante una membrana que permite el paso de sustancias de aproximadamente 300 kDa y que con posterioridad se recircula a través de 2 columnas con diferentes adsorbentes¹¹. Al igual que MARS, se añade también una diálisis convencional, en este caso de alto flujo, con el fin de separar las sustancias hidrosolubles. Un nuevo sistema basado en tecnología selectiva de filtración plasmática (SEPET™, Arbros Systems, Inc., Los Angeles, CA) está en fase de evaluación. En resumen, en este sistema se filtra la fracción plasmática que contiene moléculas de más de 100 kDa, se retienen las de mayor tamaño y se repone la fracción «tóxica» desechada con albúmina al 5% y plasma fresco¹².

Resultados de los sistemas de soporte artificial

En este apartado vamos a diferenciar 2 tipos de estudios. Los primeros son estudios para consolidar la

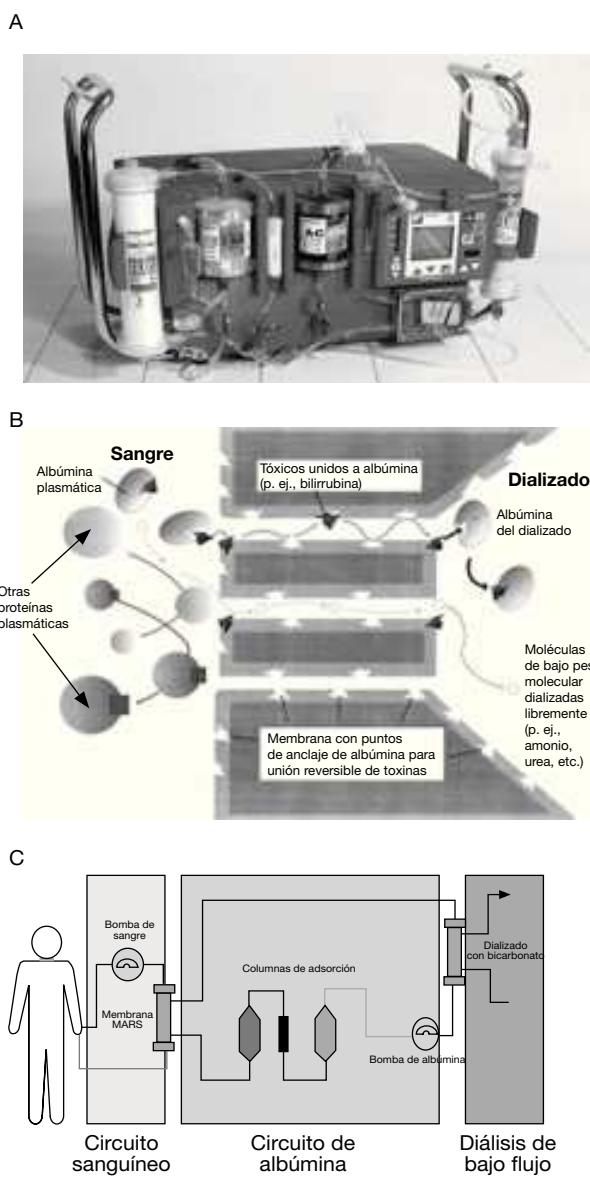


Figura 3 Sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System). A. Apariencia real del sistema, que debe conectarse a un equipo de diálisis convencional. B. Mecanismo de eliminación de sustancias unidas a albúmina mediante MARS. Las toxinas se liberan de su unión a proteínas mediante interacciones fisicoquímicas con la membrana. Siguiendo un gradiente de concentración, se distribuyen a lo largo de la superficie de difusión. Las moléculas de albúmina purificada se unen a las toxinas de manera específica y crean un gradiente continuo para estas moléculas. Las sustancias hidrosolubles siguen mecanismos de difusión y convección como en la diálisis convencional. C. Esquema de funcionamiento del sistema MARS. El paciente se conecta a un circuito sanguíneo que contiene el módulo con la membrana MARS. La solución de albúmina con toxinas ligadas a sus receptores es regenerada en el circuito de albúmina, que contiene 600 ml al 20%, mediante columnas de adsorción (carbón activado y resinas de intercambio aniónico). A este segundo circuito se le añade un módulo de diálisis convencional de bajo flujo con bicarbonato para controlar el balance hidroelectrolítico.

base racional para el uso de estos sistemas, es decir, analizan su eficacia en la depuración de sustancias tóxicas y sus consecuencias (efectos clínicos). Los últimos son estudios sobre la eficacia clínica de estos sistemas (resultados clínicos).

Efectos clínicos

Estudios iniciales muestran que el sistema MARS es capaz de depurar las sustancias que se detallan a continuación¹⁰:

- Ligadas a albúmina: ácidos biliares, bilirrubina, aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena corta y media, sustancias benzodiacepinas-like, indoles, fenoles, triptófano, mercaptanos, cobre, interleucinas 6 y 10, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa.
- Hidrosolubles: amonio, creatinina, urea.

También se ha mostrado capaz de reducir las concentraciones de sustancias vasoactivas, como los metabolitos del óxido nítrico. En consecuencia, se produce una desactivación de los sistemas vasoactivos endógenos con un descenso de las concentraciones de angiotensina, la actividad renina plasmática, la aldosterona, la noradrenalina y la vasopresina. Esto se traduce en una mejoría hemodinámica sistémica tras la instauración de tratamientos con MARS, tanto en pacientes con ACLF (aumento de la presión arterial media)¹³ como en aquellos con ALF (aumento de la presión arterial media y las resistencias vasculares sistémicas, descenso del índice cardíaco y la frecuencia cardíaca)¹⁴. En cuanto a la hemodinámica hepática, MARS reduce la presión portal¹⁵ y aumenta el flujo sanguíneo hepático¹⁶. En el riñón hay un aumento del flujo sanguíneo renal independiente de la presión arterial media¹⁶. Una única sesión de MARS también es capaz de aumentar la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en pacientes con ACLF¹⁷.

El sistema Prometheus se ha mostrado capaz de arrastrar o depurar tanto sustancias ligadas a proteínas (bilirrubina, ácidos biliares) como hidrosolubles (amonio, colinesterasa, creatinina y urea)¹⁸. También, al igual que MARS, elimina citocinas, aunque sin traducción en la concentración de citocinas circulantes¹³.

Se han comparado ambos sistemas en estudios de corta duración. Así, un análisis retrospectivo mostró un mayor aclaramiento de ciertas toxinas (bilirrubina, ácidos biliares, urea) con Prometheus, mientras que la eliminación de metabolitos del óxido nítrico era superior con MARS^{13,19}. El uso de Prometheus, pues, no se acompaña de desactivación de los sistemas vasoactivos endógenos y no mejora la hemodinámica sistémica^{13,20}. Queda por ver si esto puede ser secundario al efecto de la albúmina en la estabilización de las

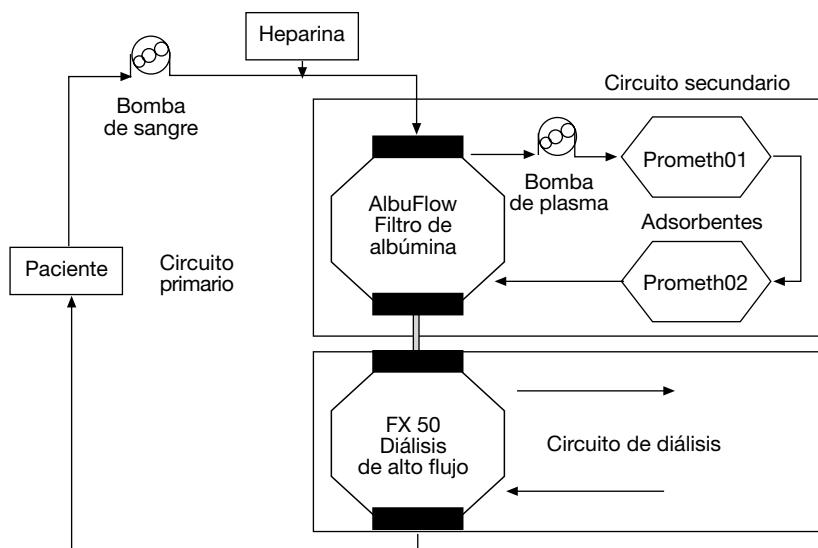


Figura 4 Esquema del sistema Prometheus. La albúmina del paciente se separa del plasma mediante la membrana AlbuFlow permeable a proteínas. Con posterioridad, esta albúmina es depurada mediante los adsorbentes Prometh01 y Prometh02. Al circuito anterior se le añade, finalmente, un circuito convencional de diálisis de alto flujo¹¹.

membranas. No obstante, no hay datos clínicos de relevancia que apoyen la superioridad clínica de un sistema respecto a otro.

Resultados clínicos

Los dividiremos en apartados en función del grupo de pacientes sobre el que incide.

ACLF

Las primeras series de tratamiento con MARS, publicadas en 2000, mostraron una reducción significativa de la bilirrubina, el grado de encefalopatía hepática y la puntuación de Child-Pugh²¹. El primer estudio prospectivo controlado en el que se utilizó MARS mostró una mejoría de la función renal, la encefalopatía hepática y la presión arterial, así como un aumento de la supervivencia a los 30 días. Sin embargo, resulta difícil extraer conclusiones fehacientes de este estudio, por su inclusión de pacientes muy heterogéneos y en escaso número²². Con posterioridad se realizó un metaanálisis en el que se incluyeron 4 estudios aleatorizados y 2 no aleatorizados, que no mostró ningún beneficio, en cuanto a supervivencia, con el uso de MARS frente al tratamiento convencional. No obstante, parece prematura la realización de metaanálisis cuando no hay suficientes estudios controlados de calidad al respecto¹⁶.

Hassanein et al²³ publicaron en 2007 los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado en el que compararon MARS (6 h diarias durante 5 días) y tratamiento médico convencional en 70 pacientes con cirrosis hepática avanzada y encefalopatía de grado III-IV. Los pacientes tratados con MARS presentaron un mayor porcentaje de éxito del

tratamiento (definido como una mejoría ≥ 2 grados en la encefalopatía) respecto al resto (el 34 frente al 19%; $p = 0,044$). Además, esta mejoría se alcanzó de manera mucho más rápida. Dado su corto seguimiento, el estudio no ofrece datos respecto a supervivencia, aunque los mismos autores habían observado, en un estudio anterior, una mejoría de ésta en los pacientes que respondían al tratamiento²⁴.

Por lo que respecta al síndrome hepatorrenal, otra de las manifestaciones del ACLF, hay un único estudio aleatorizado y controlado, en el que se incluye un número escaso de pacientes (8 en grupo MARS y 5 en grupo control), que mostró la eficacia de MARS en cuanto a descenso de creatinina y bilirrubina, aumento del sodio sérico, índice de protrombina, presión arterial y volumen urinario, así como de la supervivencia acumulada²⁵. Nuevamente, la escasez de la muestra no permite obtener conclusiones irrevocables.

Un último estudio realizado en esta población, en el que se comparan MARS y Prometheus, aunque no de manera aleatorizada, mostró una supervivencia sin trasplante, a los 3 meses de tratamiento por insuficiencia hepática grave, del 48% en los pacientes tratados con MARS y del 33% en el grupo Prometheus. No hay grupo control²⁶.

ALF

Esta situación de extrema gravedad es, además, de muy difícil análisis clínico. Los pacientes pueden recuperarse de manera espontánea (hasta en un 30-40% de los casos, según la etiología) y, en los que no lo hacen, la realización de un trasplante hepático urgente en un período corto (mediana de 24 h) obliga a que los estudios con soporte hepático,

como puente a la recuperación espontánea o al trasplante, deban incluir una muestra muy amplia de pacientes para evitar sesgos.

Hasta la fecha sólo había estudios no controlados y los pocos controlados sólo hacían referencia a efectos hemodinámicos y depurativos. Recientemente se han comunicado los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, sobre la eficacia de MARS en pacientes con ALF. En el estudio se incluyó a 110 pacientes, de los que finalmente 102 fueron aleatorizados para recibir tratamiento convencional (49 pacientes) frente a MARS (53 pacientes). Es importante destacar, dadas las implicaciones pronósticas, que la mitad de los casos en ambos grupos era secundaria a intoxicación por paracetamol. En la figura 5 pueden observarse los resultados principales del estudio, publicado, hasta la fecha, en forma de resumen²⁷. En conclusión, la probabilidad de supervivencia en los 2 grupos de tratamiento no mostró diferencias significativas. No obstante, se observó que los pacientes que habían recibido 3 o más sesiones de MARS (14 pacientes en total) presentaban una supervivencia significativamente superior respecto al resto de pacientes del grupo MARS (el 57 frente al 8%; $p = 0,0004$) y al total de la población de estudio (el 57 frente al 18%; $p = 0,004$). Es decir, cabe la posibilidad de que los pacientes del grupo MARS no recibieran las sesiones necesarias y de forma lo suficientemente temprana como para obtener resultados favorables. Por desgracia, esta hipótesis deberá explorarse en futuros estudios.

Contraindicaciones y efectos adversos

De las observaciones y los estudios publicados se deriva que los sistemas de soporte hepático artificial presentan escasos efectos adversos y que éstos suelen ser bien tolerados¹⁰. Ahora bien, siempre deben respetarse unos criterios de exclusión que, si bien son relativos, aconsejan prudencia. Entre ellos destaca la coagulopatía grave, como sería el caso de coagulación intravascular diseminada, y la hemorragia no controlada. Ello se debe tanto a un efecto intrínseco de estos sistemas que reduce la cifra de plaquetas (descenso leve pero significativo) como a la necesidad de utilizar heparina sódica, epoprostenol o citrato para evitar la coagulación del circuito de diálisis.

La otra contraindicación relativa es la presencia de sepsis activa. De hecho, se recomienda la utilización de profilaxis antibiótica en los pacientes que reciben el procedimiento y la resolución previa del cuadro infeccioso en los que están a la espera de iniciarla. Esto es debido más a la futilidad del tratamiento en pacientes con ACLF o ALF y sepsis activa que a un aumento del riesgo de infección directamente relacionado con la diálisis con albúmina²⁸.

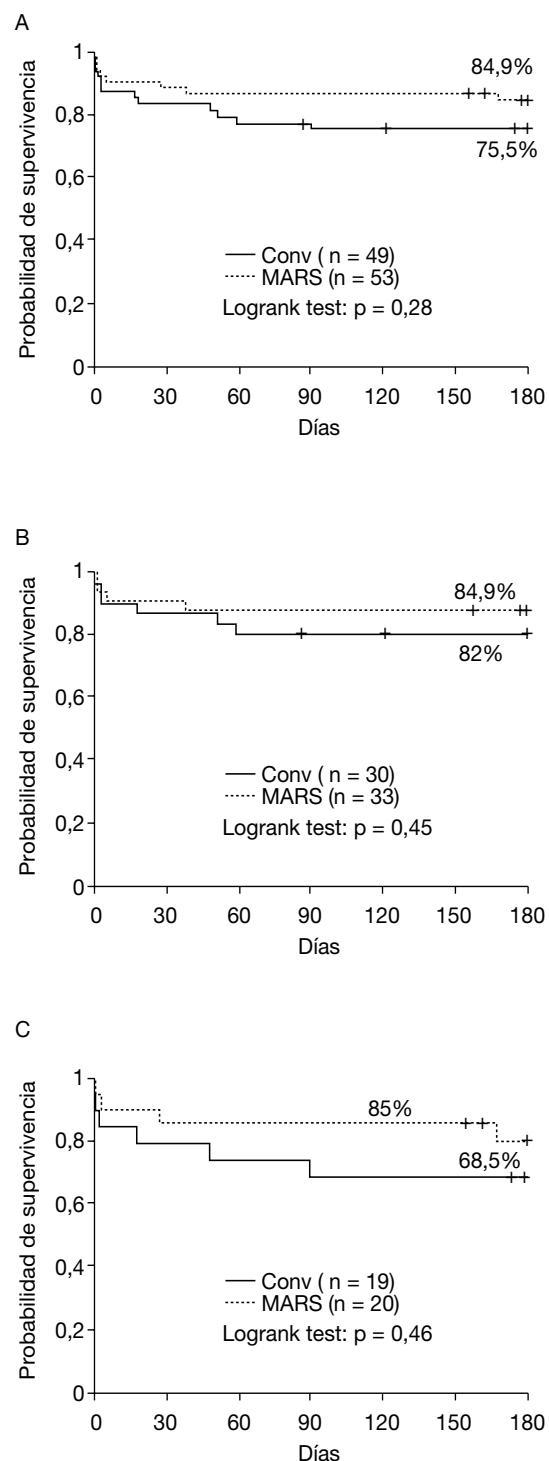


Figura 5 Resultados del estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de Salibah et al sobre MARS frente a tratamiento convencional en la insuficiencia hepática aguda grave (ALF)²⁷. A. Probabilidad actuarial de supervivencia en la serie global a los 6 meses de la inclusión (análisis por intención de tratamiento). B. Probabilidad actuarial de supervivencia en los pacientes con ALF no atribuible a intoxicación por paracetamol. C. Probabilidad actuarial de supervivencia en los pacientes con ALF secundaria a intoxicación por paracetamol.

Con el fin de minimizar el desarrollo de efectos adversos, se recomienda la realización de un control hemodinámico del paciente durante el tratamiento, así como determinar con frecuencia los parámetros de coagulación, electrolitos, equilibrio ácido-base y fármacos de fijación proteica¹⁰.

Tipos de sistemas de soporte bioartificial

Estos sistemas, a menudo denominados «hígados artificiales», consisten en unos cartuchos recubiertos de células hepáticas. La ventaja teórica sobre los sistemas de soporte artificial es la de aportar las funciones específicas de los hepatocitos, además de los sistemas de desintoxicación característicos de la diálisis con albúmina.

Los distintos sistemas se diferencian, fundamentalmente, en el origen de los hepatocitos utilizados. Sobre el papel, lo ideal sería utilizar hepatocitos humanos que, a diferencia de los hígados completos, pueden congelarse para ser utilizados en el momento oportuno. Sin embargo, hay ciertos problemas que, hasta la fecha, han impedido su utilización. Estos problemas son los siguientes:

- Dificultades para la obtención en cantidades adecuadas. Deben proceder de hígados de pacientes en muerte cerebral no adecuados para trasplante convencional.
- Su capacidad regenerativa *in vitro* parece muy inferior a la *in vivo*, a no ser que reciban un estímulo proliferativo.
- La capacidad funcional de los hepatocitos en cultivo parece inferior a la original.

Debido a estas dificultades, se ha postulado el uso de hepatocitos de diverso origen: células de una línea inmortalizada de hepatoblastoma, hepatocitos de origen porcino (HepatAssist™ 2000) o hepatocitos humanos procedentes de órganos no apropiados para trasplante. Los estudios clínicos realizados hasta la fecha se han llevado a cabo con los 2 primeros.

Los 2 tipos de hepatocitos, procedentes de hepatoblastoma o de origen porcino, están lejos de ser ideales por distintos motivos. Así, los sistemas con células procedentes de hepatoblastoma presentan la ventaja de una multiplicación ilimitada *in vitro* frente a un teórico problema de seguridad: la posible transmisión de células tumorales al paciente. En el sistema utilizado (Extracorporeal Liver Assist Device, ELAD™, de Vital Therapies, San diego, CA) se aplican cartuchos cargados con aproximadamente 200 g de hepatocitos procedentes de la línea celular C3A de hepatoblastoma humano²⁹. Por lo que respecta a las células de origen porcino, el principal riesgo deriva de la potencial transmisión del virus PERV (Porcine Endogenous Retro-

virus), que podría desencadenar una epidemia similar a la producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No obstante, no hay pruebas científicas de esta transmisión en estudios complejos y a largo plazo. Clínicamente se ha probado en el sistema HepatAssist™ (Arbros, previamente Circe, Waltham, MA). En este sistema se utilizaban biorreactores cargados con cerca de 7×10^9 hepatocitos porcinos criopreservados. El sistema se combinaba con una columna de carbón activado, un oxigenador/calentador y una bomba de perfusión, todo ello combinado en una máquina de plasmaféresis convencional (fig. 6A)³⁰.

Se han utilizado hepatocitos de origen humano no criopreservados en el sistema MELST™ (Modular Extracorporeal Liver Support, Charité, Berlin). El peso aproximado de hepatocitos utilizados era de 400-600 g. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha se han dirigido exclusivamente a evaluar la aplicabilidad y la seguridad del sistema, sin que por el momento haya datos sobre su eficacia²⁹. Otro sistema similar y del que aún faltan datos es el Amsterdam Medical Center Bioartificial Liver (AMC-BAL™; AMC, Amsterdam)²⁹.

Finalmente, se ha postulado un nuevo «uso» de las células hepáticas consistente en el trasplante de hepatocitos criopreservados aislados, salvando las dificultades mencionadas al inicio de este apartado. Las células hepáticas pueden ser trasplantadas al hígado, el páncreas y el peritoneo. Tras el trasplante, las células se integrarían en los lobulillos hepáticos del hígado receptor, donde serían capaces de mantener sus funciones específicas durante períodos prolongados³¹. Dado que no todos los hepatocitos que llegan por vía portal o esplénica atraviesan el endotelio sinusoidal para integrarse en los lobulillos hepáticos, sería preciso realizar varias administraciones de hepatocitos para obtener un número adecuado de células funcionales. Las células incapaces de atravesar la barrera endotelial serían eliminadas por los fagocitos tras unas 36 h. Las experiencias iniciales con este método se realizaron en India³². En Estados Unidos se ha transplantado a unos 18 pacientes con ALF de distinta etiología. En 2006, Fisher y Strom presentaron los datos de 37 pacientes con ALF (10 niños y 27 adultos) que habían recibido un trasplante de hepatocitos aislados. Se observó remisión completa del cuadro en 14 casos³³. Nuevamente, la heterogeneidad de enfermedades y regímenes de administración de células impide extraer conclusiones fehacientes.

Resultados clínicos de los sistemas de soporte bioartificial

Respecto al sistema ELAD™, con hepatocitos procedentes de hepatoblastoma, se ha publicado un estudio aleatorizado y controlado con 24 pacientes con

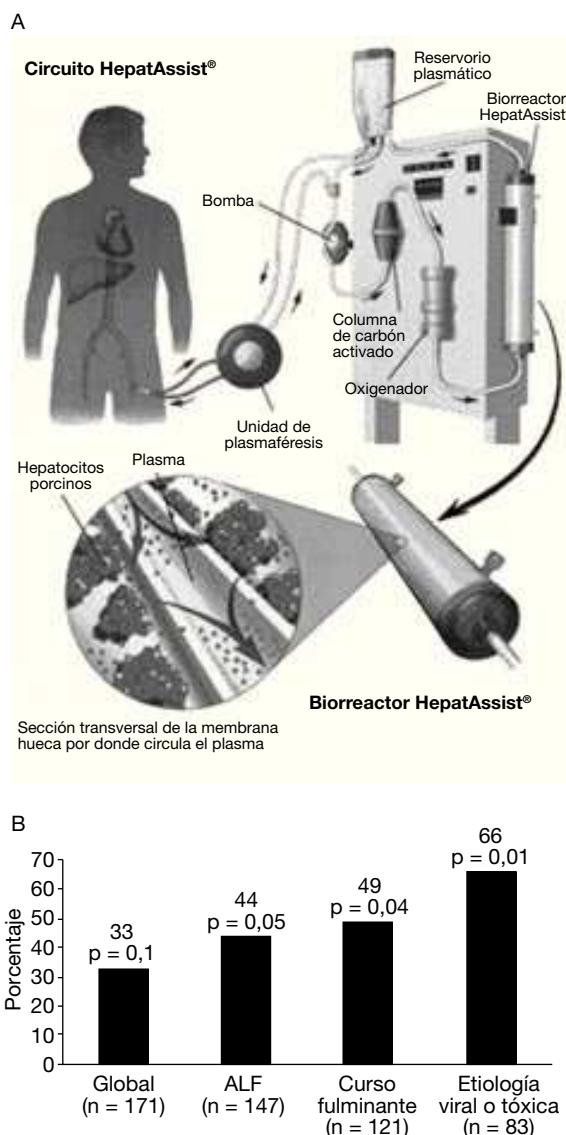


Figura 6 Sistema de soporte bioartificial HepatAssist™. A. Representación esquemática del hígado artificial, incluido el biorreactor con hepatocitos criopreservados de origen porcino (masa celular aproximada de 50 g). B. Disminución del riesgo relativo de muerte en pacientes tratados con este sistema de hígado bioartificial (serie global; pacientes con insuficiencia hepática aguda grave [ALF], excluidas las disfunciones primarias del injerto; ALF de curso fulminante, y ALF de etiología conocida viral y/o tóxica)³⁰.

hepatitis alcohólica aguda. En ellos, el tratamiento bioartificial consiguió reducir las concentraciones de amonio y bilirrubina, así como mejorar el grado de encefalopatía hepática de manera significativa respecto a los controles. Por desgracia, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia (el 78% en el grupo ELAD frente al 75% en el grupo control)³⁴. Resultados preliminares de un estudio aleatorizado, controlado y abierto en ACLF realizado en 2 centros de China, en el que se utilizó ELAD, mostraron un au-

mento significativo de la supervivencia libre de trasplante a los 30 días en los pacientes tratados con ELAD frente al grupo control (32/40 frente a 10/20; p = 0,034)³⁵. No obstante, dado el carácter preliminar de los datos, podemos concluir que se necesitan más estudios a fin de establecer el papel de este sistema de soporte en ALF.

La eficacia de HepatAssist™ se ha investigado en un estudio controlado, aleatorizado, en fase II/III, realizado en varios centros de Europa y Estados Unidos, en el que se incluyó a 171 pacientes afectados de ALF o fallo primario del injerto tras un trasplante hepático. En el estudio participaron 2 hospitales españoles (Reina Sofía de Córdoba y Hospital Clinic de Barcelona). El objetivo principal del estudio (menor mortalidad a 30 días en el grupo tratado en comparación con los controles) no se alcanzó³⁰. Es posible que la elevada tasa de trasplante hepático urgente (realizado en más del 50% de los pacientes) en este estudio actuara como factor de confusión respecto al objetivo principal. En el análisis por subgrupos de pacientes se observaron reducciones significativas de mortalidad en los casos de curso fulminante, en especial en los de etiología viral y tóxica (mayoritariamente por paracetamol) (fig. 6B). La Food and Drug Administration exigió un estudio en este subgrupo de pacientes en concreto que está a la espera de realizarse y parece poco viable hasta la fecha por la dificultad de incluir una muestra adecuada de pacientes.

Finalmente, mencionar los resultados de un metaanálisis Cochrane sobre los efectos de los sistemas de soporte artificial y bioartificial en ALF y ACLF³⁶. En este metaanálisis se incluyeron 14 estudios, con 588 pacientes, y se concluyó que estos sistemas podrían reducir la mortalidad en los casos de ACLF, pero no aportaban ninguna ventaja en cuanto a supervivencia en los casos de ALF. Los datos están lejos de ser definitivos, dada la escasa muestra y la heterogeneidad de los estudios analizados.

Cabe esperar que en los próximos años se realicen estudios adecuados para establecer de manera clara las indicaciones, los resultados y las limitaciones de los sistemas mencionados.

Bibliografía

1. Escorsell A, Mas A, De la Mata M, and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl.* 2007;13:1389-95.
2. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: the basis of the definition, prognosis and pathophysiology of acute on chronic liver failure. *Hepatology*. 2006;44:371A.
3. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890-5.

4. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362:1819-27.
5. Liou IW, Larson AM. Role of liver transplantation in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2008;28 Suppl 2:201-9.
6. Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:1718-24.
7. Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *Gut*. 2004;53:890-8.
8. Ash SR, Steczko J, Knab WR, et al. Push-pull sorbent-based pheresis and hemodiabsorption in the treatment of hepatic failure: preliminary results of a clinical trial with the BioLogic-DTPF system. *Ther Apher*. 2000;4:218-28.
9. Ellis AJ, Hughes RD, Nicholl D, et al. Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the BioLogic DT. *Int J Artif Organs*. 1999;22:27-34.
10. Catalina MV, Bañares R. Sistemas de soporte hepático artificial: estado actual del tratamiento con diálisis de albúmina. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:453-61.
11. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial*. 2006;10:132-7.
12. Rozga J. Liver support technology: an update. *Xenotransplantation*. 2006;13:380-9.
13. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, et al. Effect of the Molecular Adsorbent Recirculating System and Prometheus devices on systemic hemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care*. 2006; 10:R108.
14. Schmidt L, Wang L, Hansen B, et al. Systemic hemodynamic effects of treatment with the Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl*. 2003;9:290-7.
15. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, et al. Hepatic and systemic hemodynamic changes after MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Int*. 2003;23 Suppl 3:39-43.
16. Stadlbauer V, Davies NA, Sen S, Jalan R. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2008;28 Suppl 1:96-109.
17. Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, et al. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl*. 2001;7:709-12.
18. Rifai K, Ernst T, Krestschmer U, et al. Prometheus: a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*. 2003;39:984-90.
19. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol*. 2005;43:451-7.
20. Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, et al. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. *World J Gastroenterol*. 2008;14:2065-71.
21. Stange J, Mitzner S, Klammt S, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl*. 2000;6:603-13.
22. Heemann U, Treichel U, Loock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury leading to severe hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2002;36:949-58.
23. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS Jr, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46: 1853-62.
24. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, et al. Short-term survival of patients with severe intractable hepatic encephalopathy: the role of albumin dialysis. *Hepatology*. 2005;42:286A.
25. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Liver Transpl*. 2000;6:277-86.
26. Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, et al. MARS and Prometheus: our clinical experience in acute on chronic liver failure. *Transplant Proc*. 2008;40:1169-71.
27. Salibah F, Camus C, Durand F, et al. Randomized controlled multicenter trial evaluating the efficacy and safety of albumin dialysis with MARS® in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology*. 2008;48 Suppl:377A.
28. Doria C, Marino IR. Bacteremia using the Molecular Adsorbent Recirculating System in patients bridged to liver transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2005;3:289-92.
29. McKenzie TJ, Lillegard JB, Nyberg SL. Artificial and bioartificial liver support. *Semin Liver Dis*. 2008;28 Suppl 2:210-7.
30. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*. 2004;239: 660-7.
31. Gupta S, Rajvanshi P, Lee CD. Integration of transplanted hepatocytes into host liver plates demonstrated with dipeptidyl peptidase IV-deficient rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92: 5860-4.
32. Habibullah CM, Syed HI, Qamar A, Taher-Uz Z. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 1994;58:951-2.
33. Fisher RA, Strom SC. Human hepatocyte transplantation: worldwide results. *Transplantation*. 2006;82:441-9.
34. Ellis AJ, Hughes RD, Wenden JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology*. 1996;24:1446-51.
35. Duan Z, Zhang J, Xin S, et al. Interim results of randomized controlled trial of ELAD™ in acute on chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:274A.
36. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003628.