

Hígado artificial, ¿dónde estamos?

J.M. Salmerón Bargo

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).

A pesar de los grandes avances a que hemos asistido en el último decenio, la sustitución, transitoria o permanente, de las funciones del hígado enfermo en las situaciones clínicas que cursan con una insuficiencia hepatocelular grave constituye una meta todavía no alcanzada para todos aquellos que nos enfrentamos de forma habitual con este problema. Esto es así, a pesar de que se han desarrollado distintos sistemas de soporte hepático bioartificial, también conocidos como hígados bioartificiales (HBA), en los que, además de las funciones de depuración ya ensayadas en los métodos clásicos¹⁻⁴ (hemodiálisis, hemo-perfusión a través de carbón activado y/o resinas, recambio plasmático), se ofrecen las funciones de metabolismo y de síntesis propias de hepatocitos aislados⁴⁻¹¹ u órganos completos¹²⁻¹³ interpuestos en sistemas de circulación extracorpórea conectados al paciente. El problema viene dado no tanto por la capacidad funcional de estos HBA, ampliamente demostrada en pruebas de laboratorio y en estudios experimentales, sino por la dificultad de demostración del beneficio clínico de su aplicación a pacientes con cuadros de insuficiencia hepatocelular.

Antes de llegar a la perspectiva actual del problema se asistió al fracaso de los métodos dirigidos exclusivamente a eliminar de la sangre los hipotéticos productos tóxicos no depurados por un hígado enfermo incapaz de desarrollar las funciones excretoras y metabólicas básicas. Estos métodos, detoxificación plasmática por recambio plasmático o por fijación específica o inespecífica de metabolitos circulantes (perfusión a través de columnas de carbón activado con o sin resinas), desarrollados durante los últimos 30 años no consiguieron demostrar su eficacia en mejorar la supervivencia en las situaciones clínicas para

las que fueron diseñados. Sin embargo, el desarrollo de estos sistemas de hígado artificial permitieron conocer y solucionar importantes problemas de biocompatibilidad entre la sangre del paciente y los materiales y elementos constituyentes de los sistemas de circulación extracorpórea.

Estos antecedentes parecerían indicar que cualquier sistema de soporte hepático extracorpóreo debe contar con la participación de los hepatocitos, único componente celular hepático capaz de proveer al mismo tiempo las funciones detoxificadoras, metabólicas y de síntesis del hígado natural. En esta línea, se ha podido comprobar la eficacia de la perfusión total de un hígado intacto, tanto porcino como humano, con el plasma o sangre de pacientes con cuadros de insuficiencia hepática grave¹²⁻¹³. Sin embargo, este enfoque presenta diversos problemas de difícil resolución para que pueda ser considerado como el más adecuado. En primer lugar, la circulación cruzada entre enfermo y voluntario sano comporta riesgos potenciales inaceptables para este último (infección, reacciones inmunológicas, hemorragia). En segundo lugar, cuando se trata de perfundir un hígado de donante humano parece mucho más fácil utilizar ese mismo hígado para la realización del trasplante hepático. Finalmente, hoy por hoy, existen problemas logísticos importantes, como la agresión inmunológica que limita la viabilidad del hígado utilizado, la transmisión potencial de enfermedades y el tremendo coste que supone disponer de esta terapéutica, que evitan que pueda considerarse la circulación cruzada entre enfermo y un hígado animal o humano (no apto para el trasplante) como una opción terapéutica real, al menos de forma rutinaria.

En los últimos años, se han descrito diferentes sistemas de soporte hepático artificial, basados en la función de hepatocitos aislados e integrados en el espacio extracapilar de cartuchos similares a los utilizados en procedimientos de hemodiálisis⁴⁻¹¹. La circulación de sangre o plasma del enfermo a través de los cientos de miles de capilares que contienen estos filtros permitiría que los hepatocitos incluidos retiraran de la circulación los productos metabólicos potencialmente tóxicos y al mismo tiempo aporta-

Correspondencia: Dr. J.M. Salmerón Bargo.
Hospital Clínic de Barcelona. Servicio de Hepatología (UCI-IMD).
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: jmsalmer@medicina.ub.es

Recibido el 13-3-01; aceptado para su publicación el 13-3-01.

(*Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 392-394)

ran productos de síntesis. De esta asunción teórica se deriva la primera condición que debe cumplir cualquier hígado bioartificial. La capacidad metabólica del sistema de soporte hepático debe ser suficiente como para mantener en vida al enfermo con insuficiencia hepática grave. Sin embargo, hasta el momento no se conoce con exactitud cuál es la masa hepatocitaria mínima necesaria para mantener a un ser humano con vida. A falta de datos concluyentes algunos autores propugnan que se precisa de 200 a 400 g de hepatocitos con capacidad funcional intacta para alcanzar este propósito. La segunda condición que debe cumplir el HBA es la de proveer su función tanto tiempo como sea necesario para mantener con vida al enfermo con insuficiencia hepática. Hasta el momento, la aplicación clínica de los HBA se ha dirigido preferentemente a pacientes con IHAG, en los que el mantenimiento vital procurado por el HBA podría ofrecer la oportunidad de regeneración y recuperación del hígado enfermo. Sin embargo, el trasplante hepático ha cambiado radicalmente el pronóstico de los pacientes con IHAG^{14,15}, y este fenómeno ha hecho que la utilización de HBA en pacientes con IHAG se haya enfocado como un tratamiento puente para aumentar la aplicabilidad del trasplante hepático. Este hecho dificulta de forma notable la posibilidad de conocer el verdadero beneficio en términos de supervivencia que pueden ofrecer estos sistemas. Además, este enfoque conlleva que en la actualidad no existan datos que permitan presumir por cuánto tiempo podrían los HBA mantener con vida a los pacientes con insuficiencia hepática, que no se conozca si el tratamiento con HBA debe ser continuo o intermitente, y que no exista ninguna información respecto a los problemas derivados de la utilización crónica de HBA en seres humanos.

Como es lógico, los hepatocitos ideales para su inclusión en los HBA son los humanos no modificados. No obstante, los hepatocitos humanos son escasos y difíciles de obtener, no se multiplican en cultivo e incluso se mantienen vivos y funcionantes en el mismo sólo por cortos espacios de tiempo. Estos problemas han hecho que en los últimos años diversos grupos de investigadores hayan dirigido su atención a los hepatocitos obtenidos a partir de hígados animales como sistema de obtención de células hepáticas funcionantes que pueden proveer la función deseada en los HBA^{5,10,11}. Estas células son menos inmunogénicas que el parénquima hepático completo y al mismo tiempo pueden incluirse en sistemas cerrados que los protejan de la agresión inmune. Sin embargo, la transmisión de enfermedades propias de los animales, especialmente a través de priones, aun cuando no demostrada, es un riesgo que debe tenerse en cuenta cuando se adopta esta solución^{16,17}. Inconvenientes adicionales son que los hepatocitos primitivos siguen sin reproducirse en medios de cultivo y que, además, su funcionalidad decae con el paso del tiempo. Así, debe disponerse de nuevos hepatocitos para cada sesión de tratamiento, lo que supone un esfuerzo y un coste económico enorme si se tiene en cuenta que la funcionalidad de estos hepatocitos no va más allá de unas pocas horas o días desde la puesta en marcha del tratamiento con el HBA. Un enfoque alternativo ha sido la utilización de lí-

neas celulares humanas obtenidas por clonación de células inmortalizadas provenientes de hepatoblastoma que, reteniendo las capacidades metabólicas y de síntesis de los hepatocitos, son capaces de dividirse en cultivo^{6,7,9}. Unos pocos gramos de estas células inyectados en cartuchos de diálisis se convierten en 200 g al cabo de 2-3 semanas. Este sistema tendría las ventajas adicionales de seguridad en cuanto a transmisión de enfermedades infecciosas y la posibilidad de mantener el tratamiento durante días sin tener que recambiar los cartuchos, todo ello abaratando considerablemente el coste del procedimiento. Sin embargo, la desdiferenciación hace que estas células pierdan funciones propias de los hepatocitos que podrían ser fundamentales y existe, además, el riesgo teórico de diseminación de células tumorales hacia el paciente tratado.

Los distintos prototipos de HBA han sido probados en diferentes modelos de IHAG en animales de experimentación^{18,19}. En todos ellos se ha demostrado el efecto beneficioso de estos sistemas, tanto en términos de mejoría de parámetros de función hepática como en términos de retraso de la aparición y mejor control de las complicaciones propias del cuadro de IHAG y mejoría de la supervivencia de los animales tratados en relación a los grupos control.

La experiencia en la aplicación de HBA a humanos se encuentra muy limitada y obedece a casos aislados o a estudios piloto que han incluido a un escaso número de pacientes y que no permiten extraer conclusiones definitivas⁴⁻¹¹. Sin embargo, de los resultados publicados se deduce que existen evidencias suficientes como para pensar que la aplicación de HBA a pacientes con IHAG se sigue de ciertos efectos beneficiosos, especialmente en lo que hace referencia al control de las complicaciones neurológicas del síndrome^{5,6}. Este resultado es de gran interés, y más si se tiene en cuenta que las complicaciones neurológicas son la causa más frecuente de muerte en pacientes con IHAG y, por ende, constituyen una importante limitación a la aplicación del trasplante hepático a los mismos^{15,20,21}. Por otra parte, de esta escasa experiencia clínica parece deducirse que estos HBA pueden aplicarse con un razonable margen de seguridad. Sin embargo, no debe olvidarse que se han obtenido resultados similares aplicando plasmaféresis con recambio plasmático de alto volumen al mismo tipo de pacientes, lo que denota que existen otras alternativas para la obtención del beneficio observado hasta el momento con la utilización de HBA en la IHAG².

Nos encontramos, por tanto, a la espera de los resultados de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que permitan dilucidar de forma definitiva la eficacia de estos HBA en el tratamiento de las situaciones clínicas que se caracterizan por insuficiencia hepática grave. En caso de que los HBA demuestren su eficacia clínica, el tratamiento de la enfermedad hepática aguda grave cambiará de forma espectacular y, al mismo tiempo, se abrirá la puerta a otros tipos de pacientes que podrían beneficiarse de esta terapéutica. Los enfermos con IHAG podrían ser tratados de forma menos desesperada. El tratamiento con HBA junto al cuidadoso manejo clínico podría aumentar las po-

sibilidades de recuperación del hígado enfermo, llegando a limitar las necesidades de trasplante hepático urgente o, en el peor de los casos, mantener a los pacientes en mejores condiciones a la espera de un donante o permitir alargar la espera hasta disponer de un injerto compatible o de mejor calidad para llevar a cabo el procedimiento.

No obstante, el objetivo final debe ser disponer en un futuro de sistemas de soporte hepático para su aplicación a pacientes con hepatopatía crónica, tanto en los períodos de exacerbación transitoria de las mismas, frecuentes cuando se presentan determinadas complicaciones (p. ej., episodios de hemorragia digestiva, infecciones graves, complicaciones perioperatorias), como en último término para procurar a los pacientes con hepatopatías crónicas terminales un soporte parecido al que reciben los pacientes con insuficiencia renal en programa de hemodiálisis. No obstante, una vez más, debe remarcar que existen evidencias que indican que sistemas más simples y menos costosos que los bioartificiales como son la plasmaféresis con recambio plasmático de alto volumen²² o modelos sofisticados de detoxificación plasmática, como la diálisis con albúmina combinada con hemoperfusión a través de columnas de carbón activado y filtros de resinas del sistema MARS²³, podrían ser de utilidad, especialmente en las agudizaciones de hepatopatías crónicas. Es tiempo por tanto de llevar a cabo la evaluación clínica más amplia posible de todos estos sistemas de sustitución hepática, tanto artificiales como bioartificiales, con el fin de establecer claramente su papel en el tratamiento de las situaciones de insuficiencia hepatocelular tanto crónicas como agudas.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Grady JG, Gimson AES, O'Brien CJ, Pucjnell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94: 1186-1192.
- Kondrup J, Almdal T, Vilstrup H, Tygstrup N. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1992, 15: 669-676.
- Hughes RD, Pucknell A, Routley D, Langley PG, Wendon JA, Williams R. Evaluation of the BioLogic-DT sorbent-suspension dialyser in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1992, 15: 669-676.
- Hughes RD, Williams R. Use of bioartificial and artificial liver support devices. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 435-444.
- Watanabe FD, Mullon CJP, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S, Khalili T et al. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997; 225: 484-494.
- Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH et al. Pilot-controlled trial of extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24: 1446-1451.
- Sussman NL, Kelly JH. Extracorporeal liver support: cell-based therapy for the failing liver. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Supl 4): S66-S71.
- Nyberg SL, Prakash S. Hepatocyte liver-assist systems: a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 765-771.
- Sussman NL, Chong MG, Koussayer T, He D, Shang TA, Whisennand HH et al. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology* 1992; 16: 60-65.
- Gerlach JC. Development of a hybrid liver support system: a review. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 645-654.
- Rozga J, Williams F, Ro MS, Neuzil DF, Giorgio TD, Backfisch G et al. Development of a bioartificial liver: properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells. *Hepatology* 1993; 17: 258-265.
- Fox IJ, Langans AN, Fristoe LW et al. Successful application of extracorporeal liver perfusion: a technology whose time has come. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1876-1881.
- Chari RS, Collins BH, Magee JC et al. Brief report: treatment of hepatic failure with *ex vivo* pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *N Eng J Med* 1994; 331: 234-237.
- Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis: the Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222: 109-119.
- Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 1993; 105: 532-538.
- Paradis K, Langford G, Long Z, Heneine W, Sandstrom P, Switzer WM et al. Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. *Science* 1999; 285: 1236-1241.
- Pitkin Z, Mullon C. Evidence of absence of porcine endogenous retrovirus (PERV) infection in patients treated with a bioartificial liver support system. *Artificial Organs* 1999; 23: 829-833.
- Rozga J, Holzman MD, Ro MS et al. Development of a hybrid bioartificial liver. *Ann Surg* 1993; 217: 502-511.
- Kelly JH, Koussayer T, He D et al. Assessment of an extracorporeal liver assist device in anhepatic dogs. *Artif Org* 1992; 16: 418-422.
- Ware AJ, D'Agostino AN, Combes B. Cerebral edema: a major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* 1971; 61: 877-884.
- Muñoz SJ. Difficult management problems in fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 395-413.
- Clemensen JO, Larsen FS, Ejlsens E et al. Hemodynamic changes after high-volume plasmapheresis in patients with acute and chronic liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9: 55-60.
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277-286.