

Efectividad, seguridad y eficiencia de la técnica de depuración extrahepática MARS® para el tratamiento de la insuficiencia hepática

Effectiveness, safety and efficiency of the
molecular adsorbent recirculating system
MARS® for the treatment of liver failure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Efectividad, seguridad y eficiencia de la técnica de depuración extrahepática MARS® para el tratamiento de la insuficiencia hepática

Effectiveness, safety and efficiency of the
molecular adsorbent recirculating system
MARS® for the treatment of liver failure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

Efectividad, seguridad y eficiencia de la técnica de depuración extrahepática MARS® para el tratamiento de la insuficiencia hepática — Maceira-Rozas MC, Cantero Muñoz P. — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, (Avalia-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: 731-18-051-0

Depósito legal: C 1277-2018

1. Insuficiencia Hepática, 2. Diálisis I. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (Avalia-t) II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Dirección: María José Faraldo Vallés

Autoría: Maceira-Rozas MC, Cantero Muñoz P.

Documentalista: Beatriz Casal Acción

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (Avalia-t)**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del *Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS)*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 13 de abril de 2016 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 17 de junio de 2016).

Para citar este informe: Maceira-Rozas MC, Cantero Muñoz P. Efectividad, seguridad y eficiencia de la técnica de depuración extrahepática MARS® para el tratamiento de la insuficiencia hepática. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2018.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La RedETS del SNS agradece al Dr. **Rafael Bañares Cañizares**. Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid y al Dr. **Pedro Alberto Rascado Sedes**. Especialista de Área Servicio Medicina Intensiva. Hospital Provincial de Conxo. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2018

Edita: Santiago de Compostela. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)
Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t

Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

NIPO: 731-18-051-0

Depósito legal: C 1277-2018

Contacto: avalia-t@sergas.es

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

Efectividad, seguridad y eficiencia de la técnica de depuración extrahepática MARS® para el tratamiento de la insuficiencia hepática

Effectiveness, safety and efficiency of the
molecular adsorbent recirculating system
MARS® for the treatment of liver failure

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Resumen	11
Summary	13
Lista de abreviaturas	15
Lista de tablas y figuras	17
Justificación	19
1 Introducción	21
1.1 Descripción del problema de salud	21
1.1.1 Problema de salud diana	21
1.1.2. Manejo actual del problema de salud	23
1.1.3. Población diana	25
1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	27
1.2.1 Características del sistema MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System)	27
1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones	30
1.2.3 Utilización	31
1.2.4 Requerimientos de la técnica	31
1.2.5 Financiación de la tecnología	32
2 Alcance y objetivo	33
2.1 Objetivos principales	33
2.2 Objetivos secundarios	33
3 Método	35
3.1 Metodología de elaboración del informe	35
3.1.1 Criterio de selección de estudios	35
3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	36
3.1.3 Síntesis de la evidencia	37
3.1.4. Valoración de la evidencia	38

4 Resultados	39
4.1 Descripción de la evidencia disponible	39
4.1.1 Resultados de la búsqueda	39
4.1.2 Descripción y calidad de los estudios seleccionados	40
4.2 Seguridad del sistema MARS®	42
4.3 Efectividad clínica del sistema MARS®	44
4.3.1 Mortalidad	44
4.3.2 Morbilidad	47
4.3.3 Variables funcionales	48
4.3.4 Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)	49
4.3.5 Satisfacción y aceptabilidad del paciente	49
4.4 Estudios en marcha	49
5 Consideraciones de implementación	51
5.1 Aspectos económicos	51
5.1.1 Estimación del impacto presupuestario	51
5.1.2 Eficiencia de la tecnología	51
5.2 Aspectos organizativos	52
6 Aspectos éticos, sociales y legales	55
6.1 Aspectos éticos	55
6.2 Aspectos sociales	56
6.2.1 Descripción aspectos sociales	56
6.2.2 Descripción aspectos legales	56
7 Discusión	57
7.1 Discusión de la metodología	57
7.2 Discusión de los resultados de seguridad	59
7.3 Discusión de los resultados de efectividad	60
7.4 Discusión de los aspectos económicos y organizativos	63
7.5 Discusión de los aspectos éticos, sociales y legales	64
8 Conclusiones	67
9 Bibliografía	69

Anexos	77
Anexo A. Estrategia de búsqueda	77
Anexo B. Tablas de evidencia	81
Anexo C. Clasificación de la calidad de la evidencia	95
Anexo D. Artículos excluidos	99

Resumen

Introducción: existen pocas opciones de tratamiento disponibles para pacientes con insuficiencia hepática aguda (IHA) o insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA) y el trasplante hepático es el único tratamiento verdaderamente eficaz. Por ello, debido a la escasez de órganos y a las elevadas tasas de mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática, se han buscado otras alternativas como el sistema MARS® (*Molecular adsorbent Recirculating System*). Su objetivo es reemplazar las funciones hepáticas que fallan proporcionando la recuperación hepática o la estabilización del estado clínico hasta devolver al paciente a la situación previa al desarrollo del cuadro o se pueda realizar el trasplante.

Objetivos: evaluar la efectividad, seguridad y eficiencia del sistema MARS® en el tratamiento de la IHA y de la IHCA frente al tratamiento médico estándar (TME).

Métodos: se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica desde enero de 2013 hasta septiembre de 2017 en las principales bases de datos biomédicas: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Cochrane, etc. Además, se completó con una búsqueda en bases de datos de estudios en marcha y una búsqueda general en Internet. Los estudios fueron seleccionados por dos evaluadores independientes en base a una serie de criterios de selección preestablecidos. Los datos fueron extraídos utilizando un formulario y sintetizados en tablas de evidencia. La calidad se evaluó a través de distintas escalas dependiendo de la naturaleza del trabajo.

Resultados y discusión: dada la existencia de una revisión sistemática previa de 2013, y la considerable cantidad de literatura que describe el sistema MARS® en estudios de series de casos de bajo número de pacientes, que son las de peor calidad de evidencia, se decidió incluir solo estudios con grupo control. Se localizaron 2 metanálisis de revisiones sistemáticas, 4 estudios primarios comparativos y 1 estudio de coste-utilidad.

La IHA y la IHCA son dos entidades distintas tanto a nivel de la etiología, valoración de la gravedad, historia natural y pronóstico. Sin embargo, en ambas patologías los resultados mostraron pacientes heterogéneos tanto en su diagnóstico como en el grado de la enfermedad, esto tiene implicaciones para la generalización de resultados, en ambos casos. Los trabajos expusieron que el sistema MARS® no presenta diferencias estadísticamente significativas a la hora de analizar la seguridad del sistema frente al TME.

Sin embargo, como principal resultado de eficacia los estudios analizaban la mortalidad o el aumento de la supervivencia, informando en su mayoría de que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de muerte entre los grupos de intervención y control, pero dando resultados contradictorios a la hora de analizar la supervivencia de los pacientes. Un estudio de coste-utilidad que analizó pacientes con IHA encontró que el sistema MARS® es un tratamiento coste-efectivo.

Conclusiones: la mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada es muy alta y de momento el tratamiento más efectivo es el trasplante hepático. Los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que el sistema MARS® es seguro, eficaz y bien tolerado por los pacientes. El aumento de la supervivencia de pacientes tratados con sistema MARS® vendrá dada por la identificación de pacientes que más se vayan a beneficiar del sistema. Dada la numerosa literatura de baja evidencia del sistema MARS®, sobre el análisis de la supervivencia o mortalidad, son necesarios más estudios de calidad elevada, ECAs o estudios comparativos multicéntricos que pudieran arrojar luz sobre estas variables.

Summary

Introduction: Few treatment options are available for patients with acute liver failure (ALF) or acute-on-chronic liver failure (ACLF), with a liver transplant being the only truly effective treatment. For this reason, due to the lack of available organs, as well as the high mortality rates in patients with liver failure, other alternatives have been explored such as MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System). Its purpose is to replace the liver functions that have failed, resulting in recovery of the liver or stabilisation of the clinical status, until the patient is in the same situation as prior to developing the condition, or in a position whereby transplantation may be carried out.

Aims: To evaluate the effectiveness, safety, and efficiency of the MARS® in the treatment of ALF and ACLF in comparison to standard medical treatment (TME).

Methods: A systematic search was carried out of the medical literature from January 2013 until September 2017 in the main biomedical databases: PubMed, Embase, ISI Web of Knowledge, Cochrane, etc. This was completed with a search in databases on studies currently underway, and a general Internet search. The studies were selected by two independent evaluators, based on a series of pre-defined selection criteria. The data were extracted using a form and summarised in evidence tables. The quality was evaluated using different scales, based on the type of study.

Results and discussion: Due to the existence of a systematic review prior to 2013, and the considerable amount of literature that describes the MARS® in studies of case series with a low number of patients, which provide the lowest evidence quality, it was decided to only included studies with a control group. A total of 2 meta-analyses of systematic reviews were located, 4 comparative primary studies, and 1 cost-utility analysis.

ALF and ACLF are different entities in terms of their aetiology, evaluation of severity, natural history, and prognosis, although the results for both pathologies revealed patients with different diagnoses and degrees of illness, which has implications for the generalisation of the results in both cases. The studies revealed that the MARS® does not provide statistically significant differences when analysing the safety of the system in comparison to TME. However, the as the main result in terms of effectiveness, the studies analysed the mortality rate or increase in the survival rate, with most of

them reporting that there were no statistically significant differences in the risk of death between the intervention and control group, while providing contradictory results when analysing the survival rate of patients. One cost-utility analysis that studied patients with ALF found the MARS® to be a cost-effective treatment.

Conclusions: The mortality rate in patients with acute liver failure or acute-on-chronic liver failure is very high, and at present, the most effective treatment is liver transplant. The results obtained to date suggest that MARS® is safe, effective, and well tolerated by patients. The increased survival rate in patients treated with MARS® would be a result of identifying patients who would most benefit from the system. Given the extensive literature, that provides little evidence with regard to analyses of survival or mortality rates for the MARS®, further high-quality studies, controlled clinical trials, or comparative multi-centre studies are required, which may shed light on these variables.

Lista de abreviaturas

ACROBAT-NRSI: *A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions.*

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

AMSTAR: *A MeaSurement Tool to Assess Reviews.*

AVAC: años de vida ajustados por calidad.

CE: marcado CE (*Conformité Européenne* o de Conformidad Europea).

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

EASL: *European Association for the Study of the Liver.*

ECA: estudio clínico aleatorizado.

FDA: *Food and Drug Administration.*

ICER: *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (relación coste efectividad incremental).

IHA: insuficiencia hepática aguda.

IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada.

INR: *International Normalized Ratio* (razón normalizada internacional).

MARS: *Molecular Adsorbent Recirculating System.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PICOD: *Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Desing.*

QALY: *Quality-Adjusted Life Year or quality-adjusted life-year* (años de vida ajustados según la calidad de vida).

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TME: terapia/tratamiento médico estándar.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Lista de tablas y figuras

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de IHCA	24
Tabla 2	Criterios diagnósticos de IHCA	24
Tabla 3	Diagnóstico del trasplante hepático y de la lista de espera	27
Tabla 4	Clasificación de dispositivos de la Unión Europea.	31
Tabla 5	Pregunta de investigación en formato PICOD	35
Tabla 6	Criterios de inclusión/exclusión de los estudios.	36
Tabla 7	Bases de datos electrónicas de literatura biomédica.	36
Tabla 8	Artículos incluidos en los metanálisis.	40
Tabla 9	Características de los estudios incluidos.	42
Tabla 10	Mortalidad y supervivencia en los estudios incluidos.	44
Tabla 11	Descripción de estudios en marcha	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Características y componentes del sistema MARS®	29
Figura 2	Diagrama de selección de artículos.	39

Justificación

La insuficiencia hepática consiste en la incapacidad del hígado para llevar a cabo sus funciones metabólicas, de excreción y de detoxificación debida a la pérdida de tejido funcional hepático. Las causas de esta pérdida son numerosas y tienen como consecuencia la insuficiencia hepática tanto aguda como crónica agudizada que comportan un aumento de riesgos de contraer infecciones graves y/o desarrollar un fallo multiorgánico.

No existe un tratamiento específico de la insuficiencia hepática grave, más allá del tratamiento de las complicaciones, la vigilancia y tratamiento de las infecciones bacterianas o fúngicas y el soporte del fracaso de órganos cuando este aparece. El único tratamiento que ha demostrado mejorar el pronóstico de los casos más graves es el trasplante; sin embargo, el número insuficiente de donantes ha obligado a buscar nuevas terapias para poder evitar los fallecimientos durante la espera. Uno de estos es el sistema MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) que consiste en un sistema de hemodiálisis en el que la sangre del paciente se enfrenta a una membrana específica altamente impregnada en albúmina en la que se produce el mecanismo de adsorción de sustancias tóxicas ligadas y no ligadas a la albúmina. Existe además un circuito intermedio en el que recircula a través de diferentes filtros la solución de albúmina que sirve para el proceso de adsorción a lo largo del periodo de tratamiento.

Debido al alto coste del sistema MARS®, así como los resultados contradictorios a la hora de analizar su supervivencia frente al tratamiento médico estándar, se propuso una actualización del informe de la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries* de Catalunya realizado dentro del programa de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud del año 2015, donde se concluían que este sistema presentaba un perfil de seguridad similar al tratamiento médico estándar, pero que no mostraba beneficio sobre la mortalidad o supervivencia de los pacientes.

Los datos anteriores propiciaron que la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad haya priorizado el informe sobre “Efectividad, seguridad y eficiencia de la técnica de depuración extrahepática MARS® para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda y de la insuficiencia hepática crónica agudizada”, a propuesta del Servicio Andaluz de Salud, proponiendo a la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t) su elaboración, para obtener nuevos resultados sobre el sistema MARS® y contemplar su inclusión o no en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud.

1 Introducción

1.1 Descripción del problema de salud

1.1.1 Problema de salud diana

¿Cómo se define y clasifica la insuficiencia hepática aguda y crónica agudizada?

La insuficiencia hepática se define como la incapacidad del hígado para llevar a cabo sus funciones normales de metabolización, detoxificación, excreción y síntesis, debido a una pérdida de tejido funcional del hígado consecuencia a una reducción del número de hepatocitos o de la actividad funcional de estos, que conduce, entre otras circunstancias, a la acumulación de toxinas, responsables de las manifestaciones clínicas y de las complicaciones que pueden ocasionar la muerte (1, 2).

La insuficiencia hepática grave puede deberse a dos síndromes diferenciados: la insuficiencia hepática aguda (IHA) que se produce en un individuo sin enfermedad hepática conocida (1) y la insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA), definida en el último congreso mundial de gastroenterología del año 2014 y por consenso, como la enfermedad crónica con o sin cirrosis previa diagnosticada, caracterizada por una descompensación hepática aguda que produce insuficiencia hepática (ictericia y prolongación de *International Normalized Ratio* (INR) y una o más insuficiencia de órganos extrahepáticos y que se asocia con un aumento de la mortalidad dentro de un período de 28 días y hasta 3 meses desde el inicio (3-5).

Según el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), la insuficiencia hepática tanto aguda como crónica agudizada se encuadran dentro del capítulo 11 de enfermedades de aparato digestivo, en el subapartado 11.13 de insuficiencia y encefalopatía hepática y con los códigos K72.0 para la insuficiencia hepática aguda o subaguda y el K72.1 para la insuficiencia hepática crónica (6).

¿Cuáles son los factores de riesgo de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

Tanto la IHA como la IHCA son enfermedades graves y pueden llevar a la muerte. La etiología de la IHA ha evolucionado a lo largo del tiempo, siendo en el pasado su principal responsable diferentes virus, entre

ellos el de la hepatitis. Hoy en día la mayoría de los casos se deben a la ingesta de medicamentos. Así, en EE. UU. el 50 % de las IHA se deben a la ingesta de paracetamol, cifras ligeramente más altas se encuentran en Reino Unido 54 %, mientras en Francia representan solo el 2 %. De forma general, se pueden clasificar como causas de la enfermedad: medicamentos (paracetamol, isoniacida, halotano, AINES...), virus de la hepatitis, venenos (*amanita phalloide*), vascular (hepatitis isquémica...), insuficiencia hepática aguda asociada al embarazo y miscelánea (enfermedad Wilson, Síndrome de Reye...) (7,8).

En el caso de la IHCA el principal factor es la gravedad y la etiología de la disfunción hepática subyacente. Factores como: el consumo de alcohol o reactivación del virus de la hepatitis, y especialmente infecciones bacterianas o hemorragias digestivas, son los que representan mayor riesgo (5,9).

La etiología de la enfermedad hepática subyacente es variable en función del área geográfica. En Occidente la cirrosis alcohólica es la más frecuente (45-70 %), mientras que en países asiáticos la cirrosis asociada al virus de la hepatitis B representa el 70 % de los casos (10).

¿Cuál es la historia natural de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

La IHA cursa fundamentalmente con coagulopatía grave y encefalopatía de instauración muy rápidas, frecuentemente acompañadas de fracaso multiorgánico. Si bien el mecanismo patogénico no es del todo conocido, la presencia de inflamación sistémica parece jugar un papel relevante. En algunos casos, la insuficiencia es potencialmente reversible y, por tanto, la gestión del tratamiento del paciente se centra en la recuperación del hígado.

En el caso de la IHCA tampoco se conoce por completo, sin embargo, hay varias características que pueden desempeñar un papel importante, como la infección, la inflamación sistémica y una respuesta alterada del huésped a la lesión (10).

¿Cuáles son los síntomas y carga de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

Las expresiones clínicas de la insuficiencia hepática se producen por la reducción de las funciones del hígado, lo que explica los signos clínicos que presenta el paciente como: ictericia, alteraciones en la coagulación con tendencia al sangrado, ascitis, arañas vasculares en la piel y cansancio. También es característica la aparición de grados variables de encefalopatía

hepática, el síndrome hepatorenal y el fracaso multiorgánico, que se asocia con una mortalidad aproximada del 53 % (1).

¿Cuáles son las consecuencias/cargas de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada para la sociedad?

La insuficiencia hepática, tanto aguda como crónica agudizada, se asocia con una elevada mortalidad, prevalencia y costes a nivel mundial (11). Esta alta mortalidad a corto plazo está asociada al grado de pronóstico en el momento del diagnóstico, aunque en el caso de la IHA no exista una gradación de gravedad como tal.

En pacientes con IHCA de grado 3, muestran peor pronóstico en comparación con pacientes de grado 1 o 2. Datos de estudios recientes en pacientes con IHCA muestran una mortalidad global a los 28 días del 33 %, cuando se especifica por grado las cifras varían; grado 1 un 22 %, grado 2 un 32 % y grado 3 un 72 % (4).

1.1.2. Manejo actual del problema de salud

Actualmente, ¿cuál es el manejo diagnóstico y terapéutico de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

Como vimos anteriormente, lo que caracteriza a la insuficiencia hepática es la incapacidad del tejido hepático dañado para metabolizar las toxinas tanto endógenas como exógenas.

Esto produce una incapacidad de fijación/unión de la albúmina debido a la desproporción de las moléculas de albúmina libre y al aumento de la cantidad de toxinas hidrófobas. En algunos casos, pasan a la circulación sistémica llegando al cerebro sin haber sido depuradas, provocando encefalopatía (1).

Para el diagnóstico temprano de la IHA es necesario un alto índice de sospecha en las manifestaciones clínicas. Para ello, es necesaria una exhaustiva historia clínica mediante una rigurosa entrevista (sobre hepatotóxicos), una exploración clínica (generalmente alteraciones cognitivas, ictericia, hemorragia, petequias, ascitis...) y estudios de laboratorio (bioquímica plasmática, función hepática, tiempo de protrombina/INR...). También suelen realizarse pruebas de imagen que ayudan al diagnóstico y en algunos casos biopsia hepática (7).

El diagnóstico de la IHCA después del estudio CANONIC del año 2013, viene definido por la existencia de fallo de órganos evaluados mediante el índice CLIF-SOFA, definida como 2 puntos en disfunción renal o 3 puntos en otra disfunción, o su versión abreviada CLIF-C OF (tabla 1) y, según el congreso mundial de gastroenterología del 2014, se define como descompensación hepática aguda (ictericia y coagulopatía) asociada a disfunción orgánica y se clasifica en tres tipos según el estadio de la hepatopatía crónica base (4, 5):

- Tipo A: hepatopatía crónica sin cirrosis
- Tipo B: cirrosis compensada
- Tipo C: cirrosis descompensada

En la tabla 2 podemos ver los criterios diagnósticos de cada tipo de IHCA.

Tabla 1. Índice CLIF-C OF para el diagnóstico de IHCA

Órgano/sistema	Puntuación = 1	Puntuación = 2	Puntuación = 3
Hígado, bilirrubina (mg/dL)	< 6	≥ 6 < 12	≥ 12
Riñón, creatinina (mg/dL)	< 2	De ≥ 2 a < 3.5	≥ 3.5 o TSR
Cerebro (grado EH)	0	1-2	3-4
Coagulación (INR)	< 2.0	De ≥ 2.0 a < 2.5	≥ 2.5
Circulación, PAM (mmHg)	≥ 70	< 70	Vasoconstrictores
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂ (índice de Kirby) o SpO ₂ /FiO ₂)	> 300 > 357	≤ 300 y > 200 > 214 y ≤ 357	≤ 200 ≤ 214

El área gris representa el criterio diagnóstico de fallo de cada órgano
 Abreviaturas: IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; EH: West-Haven clasificación en grados de la encefalopatía hepática; INR: razón normalizada internacional; PAM: Presión arterial media; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; FiO₂: fracción de oxígeno inspirado; SpO₂: saturación de oxígeno, TSR: terapia de sustitución renal.
 Elaboración con datos de Solé et al 2017 (5).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de IHCA

Criterios	
Sin IHCA	Sin fallo de órganos o un único fallo de órgano, excepto fallo renal, con creatinina sérica <1.5 mg/dL y sin encefalopatía hepática
IHCA -1	Fallo renal único o un único fallo de órgano asociado a disfunción renal (creatinina entre 1.5 y 1.9 mg/dL) o encefalopatía grado 1-2
IHCA-2	2 fallos de órganos
IHCA-3	≥3 fallos de órganos

Abreviaturas: IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada. Elaboración con datos de Solé et al (5).

En ambos casos, IHA e IHCA, el tratamiento se realiza en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o unidades intermedias, y los enfermos si no hay contraindicación, deben ser trasladados a centros con programas de trasplante hepático. Actualmente no existe un tratamiento específico para los pacientes con IHA o IHCA.

No existe tratamiento específico de la insuficiencia hepática grave, más allá del tratamiento de las complicaciones, la vigilancia y tratamiento de las infecciones bacterianas o fúngicas y el soporte del fracaso de órganos cuando este aparece.

El único tratamiento eficaz y definitivo para estos pacientes, que mejora las tasas de supervivencia, es el trasplante hepático. Por tanto, todos los pacientes en riesgo con IHA o IHCA deberían valorarse para trasplante hepático, esto se ve obstaculizado por la escasez de donantes (1, 5, 7). En España existen códigos específicos para trasplante urgente de forma que, solamente contraindicaciones obvias en el receptor limitan el acceso al trasplante; además, las indicaciones en trasplante hepático han evolucionado a lo largo del tiempo en función de la disponibilidad de órganos y de los receptores, posibilitando la exploración de nuevas indicaciones a lo largo del tiempo.

El TME (tratamiento médico estándar) está destinado a tratar las complicaciones y a intentar prevenir nuevas descompensaciones. La tasa de mortalidad se sitúa entre el 10-40 % en pacientes que han recibido un trasplante y entre el 50-90 % en los pacientes que no reciben trasplante. En España, con datos del 2016, la tasa de supervivencia de pacientes trasplantados con IHA en código urgente se sitúa en valores del 70.4 % a los 5 años (12).

Las limitaciones del trasplante hepático permitieron el estudio de sistemas alternativos como el soporte hepático extracorpóreo, en su mayoría mediante diálisis con albúmina, como opciones para el puente al trasplante o como recuperación funcional hepática. Dentro de estos sistemas se encuentra el MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), que analizaremos en este trabajo.

1.1.3. Población diana

¿Cuál es la población diana de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

La población diana de nuestro estudio son los pacientes con una insuficiencia hepática terminal, como ya mencionamos anteriormente. Hoy día

se describen dos síndromes diferentes que la pueden producir: la IHA que se produce sobre un órgano previamente sano y, la IHCA o fracaso agudo sobre una hepatopatía crónica.

Según datos de la Guía de Práctica Clínica EASL (*European Association for the Study of the Liver*): Trasplante hepático del 2016 (13), las indicaciones más frecuentes para el trasplante hepático se producen en pacientes con enfermedad hepática avanzada (generalmente pacientes con cirrosis), pacientes con carcinoma hepático y pacientes con fallo hepático agudo (generalmente hepatitis A y B, paracetamol y tóxicos). En España la ONT (Organización Nacional de Trasplantes) en su memoria del 2016 señala que la indicación más frecuente de los pacientes trasplantados y en lista de espera, es por cirrosis no biliar (52.9 %) seguida por tumores 25.8 % y re-trasplante con un 7.4 % (14).

¿Cuántos pacientes constituyen la población diana de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

En conjunto, la IHA y IHCA presentan una elevada mortalidad, ya en 1998 causaron más de 25 000 muertes y 370 000 hospitalizados en los Estados Unidos y las predicciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para el 2015 indicaban que la cirrosis se convertiría en la novena causa de muerte en el mundo occidental (15). Trabajos del 2012 especulaban que el 10 % de la población mundial presentaban hepatopatía crónica, siendo la incidencia de IHCA menor del 10 % y en el caso de la IHA la sufrían aproximadamente 5 millones de personas al año en los países occidentales (2). En el 2014 Donati et al (15), comunicaron una incidencia general para los casos de IHA de 1-6 casos por millón de personas cada año en los países occidentales. En el caso de la IHCA, debido a las diferentes definiciones, es difícil proporcionar una cifra más o menos exacta, aunque se estima que la sufren entre el 24 % y 40 % de los pacientes que ingresan con cirrosis (4). Sin embargo, estas previsiones pueden haberse quedado obsoletas con los nuevos tratamientos para el virus de la hepatitis C.

En ambos casos, IHA e IHCA, el pronóstico es muy grave y la muerte se produce por edema cerebral en pacientes con IHA y excepcionalmente en pacientes con IHCA, o por infecciones y fallo orgánico. En relación con el trasplante, en la IHCA no existen criterios de priorización para esta entidad. Las indicaciones del trasplante hepático en Europa con datos del 1988-2011 supusieron en un 8 % pacientes con IHA, en un 57 % pacientes con cirrosis evaluada electivamente y no tanto para supuestos de IHCA, 6 % patología metabólica, 15 % cáncer, 10 % patología colestásica y un 4 % otros (13).

En la tabla siguiente (tabla 3) vemos los diagnósticos para el trasplante hepático de adultos y niños en España, tanto de lista de espera como de pacientes trasplantados del año 2016 (14).

Tabla 3. Diagnóstico del trasplante hepático y de la lista de espera

	Adultos		Niños	
	Trasplante (n = 1100)	Lista de espera (n = 2017)	Trasplante (n = 59)	Lista de espera (n = 98)
IHA	4.0%	2.6%	15.3%	9.2%
Colestasis crónicas	4.7%	4.5%		
Enfermedad metabólicas	1.8%	2.1%	13.6%	14.3%
Tumores		25.8%	11.9%	8.2%
RTX	7.4%	7.4%	5.1%	8.1%
RTX crónico	5%			
Cirrosis no biliar	51.7%	52.9%		
Atresia de vías biliares			37.3%	37.8%
Otras	2.1%	4.7%	16.8%	22.4%

Abreviaturas: IHA: insuficiencia hepática aguda, RTX: retrasplante.
Fuente: información elaborada con datos de la Memoria de Actividad. ONT 2016 (14).

1.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

1.2.1 Características del sistema MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System)

¿En qué consiste el sistema MARS®?

El propósito de los sistemas de soporte hepático transitorio es la sustitución de algunas de las funciones de síntesis o detoxificación del parénquima hepático dañado. Dentro de este sistema existen dos técnicas bien diferenciadas (16, 17):

- **Sistemas bioartificiales:** se basan en biorreactores que incluyen hepatocitos vivos y funcionalmente activos, que pueden proceder de hepatocitos humanos o de xenogénicos (generalmente porcino).

- **Sistemas artificiales:** son sistemas encaminados al aclaramiento de toxinas sin incorporar elementos celulares en el sistema. Entre ellos los sistemas extracorpóreos de detoxificación hepática que combinan la eliminación de moléculas ligadas a la albúmina mediante una nueva membrana biocompatible específicamente diseñada para favorecer la eliminación de sustancias tóxicas tanto ligadas como no ligadas a la albúmina.

Estos últimos sistemas se basan en la diálisis con albúmina, entre las más utilizadas y evaluadas están el sistema MARS[®], el SPAD (*Single, Pass Albumin Dialysis*) y el sistema Prometheus (16).

En este trabajo nos ocuparemos del sistema MARS[®] que permite, como vimos anteriormente, la detoxificación selectiva de toxinas hepáticas ligadas a la albúmina mediante un sistema de recirculación de adsorbentes moleculares. Para ello se utiliza un equipo estándar de hemodiálisis al que se le adapta un circuito intermedio con albúmina humana en concentraciones entre 10 y 20 %, combinado con una membrana de alta selectividad (1, 2, 17, 18). La lista siguiente representa las especificaciones técnicas o parámetros generales necesarios para la realización de una sesión con el sistema MARS[®] (1, 18):

- Monitor: MARS Monitor[®] Teraklin
- Columna MARS (CMARS): MARS Flux[®] Teraklin.
- Dializador: Dia Flux[®].
- Columna carbón activado: DiaMARS[®] AC250.
- Columna resinas aniónicas: DiaMARS[®] IE250.
- Circuito de la albúmina: 600 ml de seroalbúmina al 20 %.
- Anticoagulación CMARS: 10 000 U de heparina.
- Qs: 150-250 ml/min.
- Flujo albúmina: 250 ml/min.
- Flujo dializador: 300-500 ml/min.

El equipo del sistema MARS[®] consta de tres circuitos diferentes (1, 18, 19):

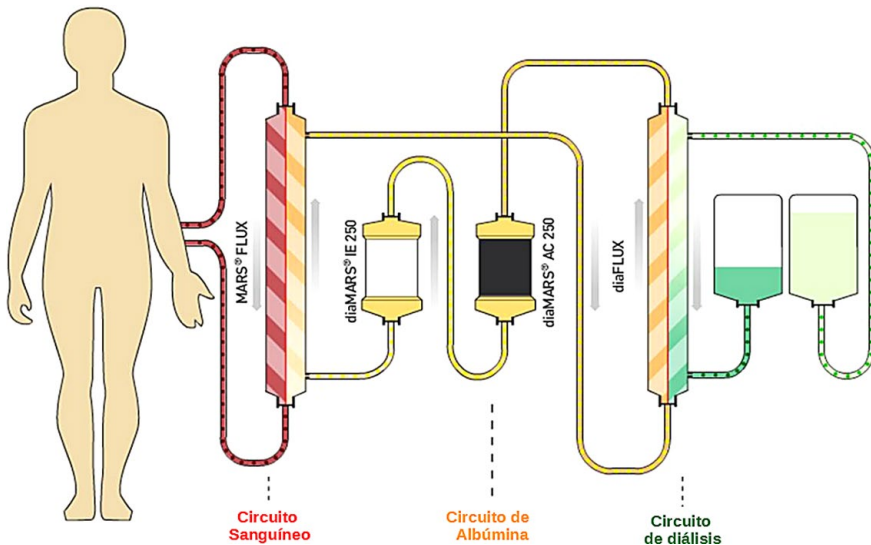
- **Circuito sanguíneo:** el paciente se conecta a un catéter de doble luz y a un dispositivo de hemodiálisis convencional para bombear la sangre al MARSFLUX que está cebada previamente con la solución de la albúmina de forma que la depuración se realiza a

través de diferentes fuerzas físicas. Consiste en una membrana de diálisis de alto flujo que permite que las moléculas de hasta 50 kD pasen al dializado. Esto posibilita el contacto con la albúmina y el intercambio de toxinas.

- **Circuito de albúmina:** este circuito contiene 600 ml de albúmina humana al 20 %. Se pretende “limpiar” la albúmina mediante el sistema de recirculación para poder ofrecer de forma constante albúmina “limpia” que permita establecer el mecanismo de detoxificación. Esto se produce en un circuito cerrado pasando a través del filtro diaFLUX, que es una membrana de bajo flujo donde se dializa, pasando posteriormente por una columna de carbón activado (diaMARS AC250) y una segunda columna de resinas de intercambio aniónico (diaMARS IE250). Este circuito permite eliminar las toxinas solubles en agua y proporciona el equilibrio electrolítico/ácido-base mediante un fluido de diálisis estándar.
- **Circuito de diálisis:** la albúmina pasa a través de una membrana de diálisis donde se eliminan las moléculas de menos de 30 kD.

Las sesiones duran aproximadamente entre 6 y 8 horas por día (2, 19). En la siguiente ilustración (ilustración 1) se puede observar un diagrama esquemático del sistema MARS®.

Figura 1. Características y componentes del sistema MARS®



Fuente: ilustración modificada de Wikimedia Commons (20).

¿Cuál es la fase de desarrollo del sistema MARS®?

El sistema MARS® fue desarrollado en Alemania en los años noventa. Está disponible para su uso clínico desde 1993 (16, 19, 21, 22), en 2012 se presentó para su aprobación a la FDA (*Food and Drug Administration*) por la compañía GAMBRO Lundia, Lund, Suecia (23). El sistema MARS® está establecido en la práctica clínica.

¿Cuáles son los beneficios y riesgos declarados por el fabricante?

Según las indicaciones realizadas por el fabricante, el sistema MARS® está indicado para el tratamiento de: IHCA, IHA de diferente etiología, IH tras trasplante de hígado, disfunción hepática postrasplante o poshepatectomía, fallo hepático secundario y en el prurito intratable en colestasis (22).

Las indicaciones presentadas por la casa comercial para la aprobación de la FDA en 2012 señalan que MARS® no debe utilizarse como puente para el trasplante. Señalan, además que no está demostrada su aplicación en pacientes sedados. También indican una precaución adicional, debido a que pacientes tratados con MARS® pueden experimentar una disminución en el recuento de plaquetas debido a su pérdida en el circuito extracorpóreo (23).

1.2.2 Regulación: licencias y autorizaciones

¿Cuál es el estado de las licencias de comercialización del sistema MARS®?

MARS® está desarrollado por GAMBRO, compañía de tecnología médica global que trabaja en el desarrollo, fabricación y suministro de productos y terapias de depuración extracorpórea de soporte multiorgánico (24).

Está aprobado por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de la sobredosis de fármacos y para las intoxicaciones. El único requisito es que las sustancias sean dializables. También está indicado en el tratamiento de la encefalopatía hepática por descompensación de una IHCA. El sistema MARS®, según resolución de la FDA, no está autorizado como puente para el trasplante de hígado (23).

En Europa, tanto el monitor MARS® como el kit de tratamiento están calificados como seguros por el sistema de regulación de la Unión Europea, y presentan marcado CE (Conformidad Europea) desde enero de 2000. Están clasificados como dispositivos médicos de la clase IIb (ver tabla 4). En España está comercializado por la empresa GAMBRO. El 10 de junio

de 2008, Grifols, holding empresarial español especializado en el sector farmacéutico hospitalario, suscribió un acuerdo de distribución con Gambro Renal Products (GRP) para extender la comercialización del sistema de soporte hepático MARS® a España y Portugal (25).

Tabla 4. Clasificación de dispositivos de la Unión Europea

Clase I	Dispositivos que entran en el mercado solo 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.	

1.2.3 Utilización

¿Cuál es nivel de utilización del sistema MARS®?

El sistema está aprobado en Europa, Australia, Canadá y varios países de Asia y América Latina (26). En España, con datos del 2004, ya había hospitales del SNS (Sistema Nacional de Salud) que utilizaban el sistema MARS® (24).

Según datos aportados por Boyle et al (27), en 2004 más de 4500 pacientes habían sido tratados con MARS®, con un total de más de 17 000 tratamientos en todo el mundo (junio de 2004, Teraklin AG). Alemania y Austria son los primeros países que han incluido la terapia MARS® en el catálogo de reembolsos cinco años después de su introducción en el mercado europeo. Los datos de la casa comercial de 2009 declaraban que más de 9000 pacientes en 150 centros de 30 países habían sido tratados con MARS®, lo que suponía más de 36 000 tratamientos (20).

1.2.4 Requerimientos de la técnica

¿Quién administra y en qué contexto y nivel de la práctica clínica se utiliza el sistema MARS®?

El sistema MARS® se debe realizar en entorno hospitalario en los servicios de UCI, unidades de hepatología, nefrología, etc y prioritariamente en

centros con unidades de trasplante hepático. El montaje debe llevarse a cabo por personal médico o personal de enfermería altamente especializado. El mantenimiento es mínimo y se realiza por personal de enfermería.

Es necesaria la puesta en marcha de protocolos y algoritmos terapéuticos por parte de un equipo multidisciplinar que debería incluir intensivistas, hepatólogos, nefrólogos, neurólogos y cirujanos de trasplantes, tanto en la versión de adultos como en niños, así como los profesionales de enfermería encargados del sistema.

La casa comercial garantiza en su página web la formación especializada mediante programas formativos especializados en técnicas de diálisis y de hemofiltración. Los cursos están diseñados en función de las necesidades de cada colectivo profesional, por un lado dirigidos al personal médico especializado, adjuntos y residentes cuya responsabilidad se encuentra en el diagnóstico y la prescripción de los tratamientos y por otro, a la formación continua del personal asistencial y de enfermería responsables del cuidado de los pacientes (28).

¿Qué tipo de instalaciones especiales y suministros son necesarios para el uso del sistema MARS®?

La realización de diálisis con MARS® requiere, como mencionamos anteriormente, un hospital con UCI y el equipamiento especial para llevar a cabo la técnica, así como personal especializado.

1.2.5 Financiación de la tecnología

¿Cuál es el nivel de cobertura del sistema MARS®?

El sistema MARS® no está, expresamente incluido en la cartera común de servicios del SNS; sin embargo, algunas autonomías han autorizado su uso en casos determinados.

2 Alcance y objetivo

El alcance de este trabajo viene dado por la pregunta de investigación a la cual quiere dar respuesta: Mejora el sistema MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) la supervivencia de los pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada en comparación con los pacientes atendidos con el tratamiento estándar.

2.1 Objetivos principales

Evaluar la efectividad, seguridad y eficiencia real de la técnica de depuración extrahepática MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda y en la insuficiencia hepática crónica agudizada.

Comparar la efectividad de la técnica de depuración extrahepática MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) frente al tratamiento médico habitual (no trasplante).

2.2 Objetivos secundarios

Realizar una revisión de costes de la tecnología comparando con el tratamiento médico habitual.

3 Método

3.1 Metodología de elaboración del informe

3.1.1 Criterio de selección de estudios

Para la realización del informe se siguió la metodología de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) descrita en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (29).

Para la revisión sistemática se ha formulado una pregunta de investigación que podemos ver en la tabla 5 desarrollada en formato PICOD (*Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Desing*).

Tabla 5. Pregunta de investigación en formato PICOD

Descripción	Alcance
Población	Pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada.
Intervención	Técnica de depuración extrahepática MARS® (<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>).
Comparación	Tratamiento médico estándar.
Resultados	Efectividad: datos relativos a seguridad, mortalidad y supervivencia. Seguridad: desarrollo de efectos adversos asociados a la utilización del MARS® como trombocitopenia, hipercalcemia o hipotensión. Psicosociales: calidad de vida del paciente.
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas, metanálisis, guías de práctica clínica. Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios cuasiexperimentales, estudios cohortes y estudios de casos-contrroles.

Fuente: elaboración propia

La selección de los estudios incluidos se realizó mediante una serie de criterios de inclusión/exclusión, previamente establecidos, que se detallan a continuación (Tabla 6), y que junto con el diseño de los criterios de la pregunta PICOD, están determinados por la necesidad de tener un grupo control, por tanto, cualquier estudio sin grupo de comparación ha sido eliminado.

Tabla 6. Criterios de inclusión/exclusión de los estudios

Aspecto considerado	Criterios de inclusión/exclusión
Tipos de publicación	<p>Inclusión: artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, ensayos clínicos aleatorios, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes o de caso-control, cualquier tipo de publicación que tenga un grupo de comparación.</p> <p>Exclusión: cartas al director, artículos de opinión, editoriales, comunicaciones a congresos y cualquier estudio sin grupo de comparación, como series de casos o que no den o aporten información sobre el objetivo del estudio.</p>
Tamaño muestral	No se estableció limitación sobre el tamaño muestral.
Variables de resultado	Medidas de resultado: datos relativos a mortalidad y seguridad, supervivencia a largo plazo y efectos clínicos.
Idioma	<p>Inclusión: castellano, inglés, francés, portugués e italiano.</p> <p>Exclusión: otros idiomas.</p>

Fuente: elaboración propia

3.1.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Bases de datos consultadas

Para dar respuesta a la pregunta PICOD desarrollada anteriormente, se ha llevado a cabo una búsqueda de estudios en diferentes bases de datos electrónicas de literatura médica (Tabla 7), la estrategia de búsqueda desarrollada se especifica en el anexo A.

Tabla 7. Bases de datos electrónicas de literatura biomédica

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane library (Wiley) • HTA (CRD database) • INAHTA
Bases de datos de guías de práctica clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Tripdatabase • GIN • ACP online • National Guideline Clearinghouse • CPGinfobase • Guía salud
Bases de datos generales	<ul style="list-style-type: none"> • Medline (PubMed) • Embase (Ovid SP) • Web of Science
Bases de datos de proyectos de investigación en curso	<ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov • EU Clinical Trials Register • ITCRP (OMS)

Fuente: elaboración propia

Descriptores/términos libres y límites (diseño epidemiológico, tipo de publicación, límite temporal, unidad de estudio, etc.) empleados

En la estrategia de búsqueda se emplearon términos como “molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*”; “extracorporeal circulation” o “liver failure”; entre otros. En el anexo A se pueden consultar las estrategias completas empleadas en cada una de las bases de datos. Las palabras claves se han buscado en el título, resumen o en palabras claves, dependiendo de la base de datos.

Fecha de ejecución de las búsquedas. Actualizaciones de la búsqueda inicial

La búsqueda inicial se realizó el 24 de abril 2017, con limitación temporal desde el año 2013, fecha de búsqueda del informe de la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* titulado “Sistemas de soporte hepático artificial. Actualización 2013” (30) publicado en el 2015 y realizado en el marco de desarrollo de actividades de la RedETS. La localización de este estudio y uno anterior del año 2007, también realizado por la misma agencia y dentro del marco colaborativo con el SNS promovió que este informe se planteará como una actualización del trabajo anterior.

En el mes de septiembre se llevó a cabo una actualización, antes de proceder al cierre del documento.

Realización de búsquedas manuales o en otras fuentes de información

Se realizó también una búsqueda manual en la bibliografía citada en los artículos seleccionados y una búsqueda de literatura gris accediendo a páginas web de sociedades científicas e instituciones relacionadas con el tema del informe.

El resultado de la búsqueda fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.4), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

3.1.3 Síntesis de la evidencia

Describir la metodología de síntesis de la evidencia empleada

Para el proceso de extracción de datos fueron utilizadas fichas de lectura crítica FLC 2.0 del programa realizado por Odei, S.A., para Osteba, donde se

confeccionan las tablas de evidencia que se encuentran en el anexo B y que resumen las principales características y resultados de cada estudio.

3.1.4. Valoración de la evidencia

Describir las escalas de calidad de valoración de evidencia empleadas

Para la evaluación de la calidad de los trabajos incluidos se siguieron las recomendaciones de escalas de calidad recogidas en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (29). Así, para las revisiones sistemáticas, se empleó el instrumento AMSTAR (*A MeaSurement Tool to Assess Reviews*) de la Agencia Canadiense para la Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud. Para los estudios observacionales se utilizó la herramienta ACROBAT-NRSI (*A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions*) de la Colaboración Cochrane, y para los estudios económicos se usó la lista de verificación del “Instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en ETS”. Todas las escalas están desarrolladas en el anexo C de este documento.

4 Resultados

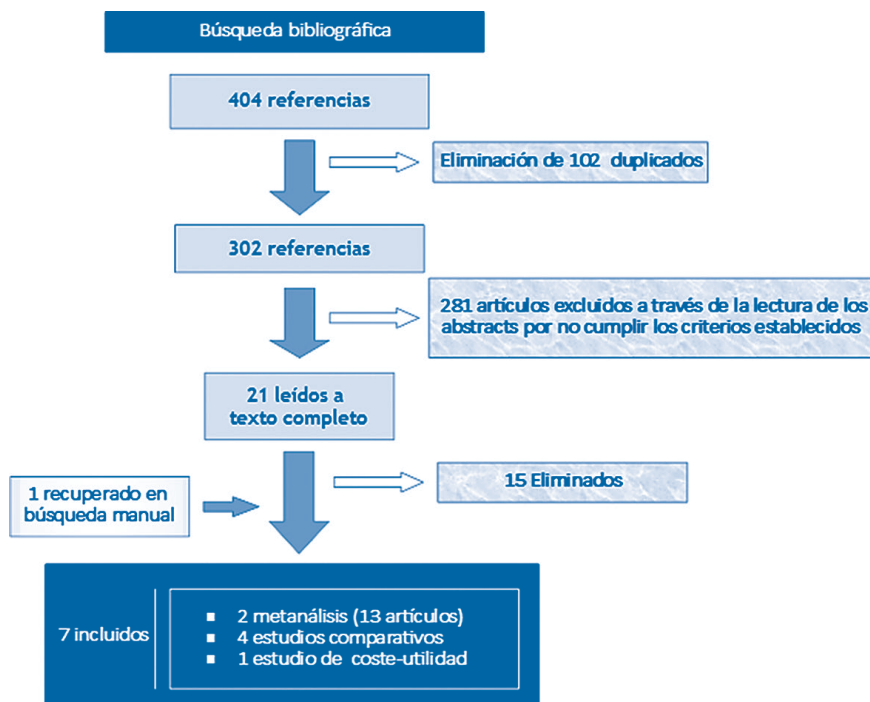
4.1 Descripción de la evidencia disponible

4.1.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 404 referencias, de las cuales tras eliminar 102 duplicados se seleccionaron 21 para su lectura a texto completo. De ellos se han incluido 6 artículos que cumplieron los criterios de inclusión establecidos previamente y uno a mayores que fue recuperado en la búsqueda manual. En la ilustración 2 se muestra el diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de artículos.

Se localizaron, además, 12 estudios de investigación en marcha, de los cuales solo cumplía criterios uno y cuyas principales características se resumen en el apartado 4.4.

Figura 2. Diagrama de selección de artículos



4.1.2 Descripción y calidad de los estudios seleccionados

En el anexo B se describen las principales características de los estudios incluidos en tablas de evidencia, y en el anexo D figuran las causas de los excluidos, principalmente estudios sin grupo de comparación y revisiones no sistemáticas, además de estudios primarios que estaban ya contenidos en los metanálisis seleccionados.

Para evaluar la eficacia y seguridad, así como la supervivencia de la diálisis con MARS® en pacientes con IHA o IHCA, se localizaron dos metanálisis de revisiones sistemáticas (31, 32) publicadas en 2015. Ambas de calidad alta, obtuvieron una puntuación de 9 sobre 11 en la escala AMSTAR (26). Estos trabajos coincidieron con los objetivos de este informe. Las dos revisiones incluyeron un total de 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), coincidiendo en 7. En la tabla siguiente podemos ver los estudios incluidos por ambas revisiones. El estudio de Kribben et al 2012 (33) incluido en la revisión de Tsiptotis et al 2015 (32) no fue tenido en cuenta en análisis posteriores, en nuestro trabajo, ya que solo trataba pacientes con sistema Prometheus vs TME, pero no con MARS®.

Tabla 8. Artículos incluidos en los metanálisis

Artículos/ Metanálisis	He et al 2015 (31)	Tsiptotis et al 2015 (32)
Bañares et al 2013 (34)	x	x
Dethloff et al 2008 (35)		x
El Banayosy et al 2002 (36)	x	
El Banayosy 2004 (37)	x	x
Hassanein et al 2007 (38)	x	x
Heemann et al 2002 (39)	x	x
Hessel et al 2010 (40)	x	
Kribben et al 2012 (33)		x
Laleman et al 2006 (41)		x
Mitzner et al 2000 (42)	x	x
Saliba et al 2013 (43)	x	x
Schmidt et al 2003 (44)	x	
Sen et al 2004 (45)	x	x

Elaboración propia

Además, se incluyeron 4 estudios primarios no incluidos en las revisiones anteriores, 2 con diseño caso-control retrospectivo del mismo autor y publicados en el mismo año, pero con poblaciones distintas, pacientes con IHCA (46) y pacientes con IHA (47), y dos estudios de cohortes retrospectivos (48, 49) publicados en pacientes con IHA, pero uno en adultos en 2017 (49) y otro en pacientes pediátricos en 2015 (48). Los cuatro estudios presentaban un nivel de evidencia media según la herramienta ACROBAT-NRSI. También, se localizó de forma manual un estudio de coste-utilidad publicado en 2010 (50) y no incluido en la revisión de partida (30) en la que se basa este trabajo de actualización. Este estudio de coste-utilidad presentaba una calidad media dentro de la lista de verificación del “Instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en ETS”.

La evaluación de la calidad de los trabajos incluidos tanto de meta-análisis, como de estudios primarios y el estudio de coste-utilidad están detallados en el anexo C.

No se recuperó ningún ECA. Todos los estudios incluidos evaluaban la efectividad del MARS® frente a la TME y en el caso de la revisión de Tsiptotis E et al (32) se realizaba también una comparación frente a otros sistemas de diálisis como Prometheus y SPAD.

De forma global se incluyeron entre las revisiones y los estudios primarios nuevos, incluido el coste-utilidad, un total de 866 pacientes, 514 fueron tratados con MARS® y 453 eran controles (440 con TME y 13 con hemodiálisis). Del total de pacientes, presentaban diagnóstico de IHCA 582 (67.2 %), 234 (28.1 %) eran IHA y 41 (7.7 %) sufrían otras patologías. Las principales características de los estudios incluidos, tanto en revisiones sistemáticas como de los nuevos artículos se resumen en la tabla 9.

La mayoría de los estudios primarios fueron realizados en países europeos, algunos multicéntricos incluyendo centros de EE. UU. Dentro del territorio europeo, la mayoría de los pacientes fueron tratados en Alemania; sin embargo, las revisiones sistemáticas fueron publicadas en China (31) y EE. UU. (32). El estudio de coste-utilidad se llevó a cabo en Finlandia (50).

Tabla 9. Características de los estudios incluidos

	País	Tipo estudio	N° pacientes			Patología
			Totales	Casos MARS®	Controles TME	
Tsipotis 2015 (32)	EE. UU.	RS/ metanálisis de ECAs	461 (129 IHA + 332 IHCA)	239 (67 IHA + 172 IHCA)	222 (62 IHA + 160 IHCA)	IHA + IHCA
He 2015 (31)	China	RS/ metanálisis de ECAs	612 (159 IHA + 453 IHCA)	308 (83 IHA + 225 IHCA)	304 (76 IHA + 228 IHCA)	IHA + IHCA
Lexmond 2015 (48)	Holanda	Cohortes	52 (35 IHA + 17 DI)	20	32	IHA + DI
Gerth 2017 (47)	Alemania	Caso-control	73 (53 IHA + 20 DI)	32	41	IHA + DI
Gerth 2017 (46)	Alemania y Cohorte RELIEF	Caso-control	101	47	54	IHCA
Sparks 2017 (49)	EE. UU.	Cohortes	28	14	14	IHA
Kantola 2010 (50)	Finlandia	Coste-utilidad		90	17	IHA

Abreviaturas: N°: número; MARS: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento/terapia médico estándar; ECAs: ensayo clínico aleatorizado; IHA: insuficiencia hepática aguda; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; DI: disfunción del injerto.

Elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla.

4.2 Seguridad del sistema MARS®

¿Es seguro el sistema MARS® en relación al tratamiento médico estándar?

Para analizar la seguridad del procedimiento se incluyeron como variables de resultado las complicaciones producidas por el proceso de diálisis. De los seis trabajos seleccionados (31, 32, 46-49), sin incluir el de coste-utilidad (50), cinco mencionaban los posibles efectos adversos relacionados con el MARS®, estos estudios mostraron resultados similares, tanto en pacientes con IHA o IHCA.

La revisión sistemática realizada por Tsipotis et al 2015 (32), que incluía a pacientes con IHA o IHCA encontró inconsistencia en la notificación de los eventos adversos entre los ECAs. Los estudios que reflejaban complicaciones, no encontraban mayor número de eventos a nivel respiratorio, sangrado gastrointestinal o infecciones graves en pacientes tratados con MARS® frente a la TME. Sin embargo, en 59 pacientes incluidos en tres de los ECAs, se

producían 8 hemorragias, y una con resultado de muerte. Los eventos adversos más significativos relacionados con el MARS[®] fueron trombocitopenia, coagulopatía y episodios trombóticos, pero los resultados eran diferentes en estos 3 ECAs. Mientras uno presentaba una mayor proporción en MARS[®] vs TME (51 % vs 26 % respectivamente), los otros dos ECAs no presentaban eventos graves o no eran significativos (MARS[®] 32 % vs TME 29 %).

La revisión realizada por He et al 2015 (31) solo se reflejaban los eventos adversos de un estudio donde 12 pacientes habían recibido 91 sesiones de tratamiento y presentaban 17 eventos, entre ellos, hemorragias, trombocitopenia, coagulopatía, hipotensión, fiebre, síndrome hepatorenal y anemia. Sin embargo, no se reflejó ninguna muerte a diferencia de la revisión de Tsipotis et al 2017 (32). El autor de esta revisión concluye que los tratamientos con MARS[®] fueron bien tolerados en base a los eventos adversos encontrados. A la misma conclusión llega el estudio de caso-control de Gerth et al 2017 (46) realizado en pacientes con IHCA, donde en comparación con el TME, el MARS[®] fue seguro, con escasos eventos adversos.

El estudio de Sparks et al 2017 (49) mostró sangrado en el 79 % de los pacientes tanto del grupo control como de casos. Este era fundamentalmente intestinal, epistaxis y sangrado en la inserción del catéter en el caso de los pacientes tratados con MARS[®]. Otro de los efectos encontrados fue la coagulación intravascular diseminada debida a múltiples factores, pero no relacionada con el tratamiento (grupo control 21 % vs MARS[®] 14 %, $p = 0.62$).

En el caso del estudio de Lexmond et al 2015 (48) basado en pacientes pediátricos, cinco de cada grupo sufrieron hemorragias graves. Los autores consideran que el perfil de seguridad de MARS[®] en pacientes pediátricos es similar al de los adultos.

¿Están los eventos adversos relacionados con la dosis y frecuencia de utilización del sistema MARS[®]?

Como se refirió anteriormente, solo los eventos adversos encontrados por He et al 2015 (31) en la revisión sistemática parecían tener relación con el mayor número de sesiones de MARS[®] recibidas por los pacientes.

¿Cambia la frecuencia y gravedad de los eventos en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios del sistema MARS[®] o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

No se encontró información.

¿Cuál es el grupo de pacientes con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos debido al uso del sistema MARS®?

No se encontró información.

4.3 Efectividad clínica del sistema MARS®

4.3.1 Mortalidad

¿Cuál es el efecto beneficioso esperado del sistema MARS® en la mortalidad?

Los resultados aportados sobre la mortalidad o supervivencia de los pacientes tratados con MARS® varían entre los estudios. En la tabla 10 se muestra un resumen de los datos de mortalidad y supervivencia aportados por los estudios incluidos.

Tabla 10. Mortalidad y supervivencia en los estudios incluidos

	Pac	Diag	Mortalidad				Supervivencia			
			MARS®	TME	RR (IC 95 %)	p	MARS®	TME	RR (IC 95 %)	p
Tsipotis 2015 (32)	Adultos	IHA + IHCA			0.97 (0.85-1.11)	0.69				
He 2015 (31)	Adultos	IHA			0.61 (0.38-0.97)	0.04				
		IHCA			0.88 (0.74-1.06)	0.18				
Sparks 2017 (49)	Adultos	IHA	40 %	100 %		0.004	14 días 64 % 30 días 43 %	21 % 14 %		0.02 0.09
Gerth 2017 (47)	Adultos	IHA + DI	5.3 (28 días)	3.3 (28 días)		0.7				
Gerth 2017 (46)	Adultos	IHCA			0.17 (0.05-0.06)	0.006				0.02
Kantola 2010 (50)	Adultos	IHA					78 %	41 %		0.002
Lexmond 2015 (48)	Niños	IHA + DI				NS				NS

Abreviaturas: Pac: pacientes; Diag: diagnóstico; MARS®: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento médico estándar; RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza; p: probabilidad; IHA: insuficiencia hepática aguda; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; DI: disfunción del injerto; NS: no significativa
Elaboración propia con datos de los estudios incluidos en la tabla

Así, la revisión de Tsiptotis et al 2015 (32) en pacientes con IHA o IHCA y analizada de forma conjunta, encontraba en 9 ECAs y 461 pacientes (MARS® 239 vs TME 222), un total de 133 eventos en cada grupo, lo que produce como resultado una razón de riesgo (RR) de 0.97 [IC 95 % (0.85-1.11)] sin diferencia estadísticamente significativa $p = 0.69$. En el análisis de sensibilidad, cuando excluía el ECA con seguimiento más largo, la diálisis con albúmina (MARS®, Prometheus y SPAD) presentaban una tendencia no significativa a reducir el riesgo de mortalidad RR 0.87 [IC 95 % (0.75-1.02) $p = 0.08$].

Si analizamos ahora los resultados según el tipo de insuficiencia hepática tenemos:

- IHA

El metanálisis de He et al 2015 (31) para analizar la mortalidad se basó en 4 ECAs y 93 pacientes (MARS® 44 vs TME 49), se producían 16 y 28 eventos en MARS® y TME respectivamente, mostrando diferencias estadísticamente significativas a favor de MARS®, $p = 0.04$ y una RR 0.61 [IC 95 % (0.38-0.97)].

Resultados similares se obtienen en el estudio realizado por Sparks et al 2017 (49), tanto en la supervivencia al destete (MARS® 64 % vs TME 21 %, $p = 0.02$), como en la mortalidad relacionada con el empeoramiento de la función hepática (MARS® 40 % vs TME 100 %, $p = 0.004$). La supervivencia a los 30 días no obtenía significación estadística (MARS® 43 % vs TME 14 %, $p = 0.09$). Además, en los pacientes del grupo MARS® que sobrevivieron para liberarse de la necesidad de diálisis porque recuperaron la función hepática, la insuficiencia hepática no fue un factor que contribuyera a la mortalidad. Sin embargo, los resultados son difíciles de combinar con los resultados de los otros estudios, al tratarse de pacientes en shock y fracaso hepático asociado. Todos los pacientes reciben ECMO y solo algunos MARS®, la supervivencia al destete se refiere a la supervivencia hasta la retirada de ECMO.

Sin embargo, el estudio de Gerth et al 2017 (47) presentaron resultados diferentes a los anteriores, no mostrando diferencias en mortalidad a los 28 días (MARS® 5.3 % [IC 95 % (0-15,3 %)] vs TMA 3.3 % [IC 95 % (0-9,8 %)], $p = 0.754$), por el contrario, hubo una ligera tendencia a una mayor mortalidad después del tratamiento con MARS® frente a TME.

En el caso de pacientes pediátricos (48) en ambos grupos se producían muertes tanto antes como después del trasplante sin diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia a los 3 meses después del trasplante

mostraba valores similares MARS® 65 % frente a 62 % de pacientes no tratados con MARS®.

El estudio de coste-utilidad realizado por Kantola et al en 2010 (50) analizaba pacientes con diagnóstico de IHA tratados con MARS® frente a TME. El análisis de la supervivencia a los 3 años, mostraba una supervivencia significativa a favor de MARS® (MARS® 78 % vs TME 41 %, $p = 0.002$). Este beneficio se observó tanto en pacientes que habían sido trasplantados (92 % vs 63 %, $p = 0.072$, MARS® vs TME respectivamente) como a los no trasplantados totales (MARS® 72 % vs TME 22 %, $p = 0.006$).

- IHCA

En el caso de los pacientes IHCA, el metanálisis de He et al 2015 (31) presentó diferencias no significativas $p = 0.18$. Para este aspecto el metanálisis se realizó en 6 ECAs con un total de 453 pacientes (MARS® 225 vs TME 228) y un total de eventos de 105 en MARS® y 121 en TME, con RR 0.88 [IC 95 % (0.74-1.06)]. En el caso del estudio de Gerth (46) el grupo tratado con MARS® presentó una reducción significativa en la mortalidad a corto plazo (hasta 14 días; HR 0.17 (IC 95 % [0.05-0.06], $p = 0.006$)) y el efecto continuaba a los 21 días, pero no de forma significativa. Los autores realizaron un estudio sobre los predictores de mortalidad en el que obtuvieron los siguientes resultados:

- reducción significativa de la mortalidad a los 14 días en pacientes más graves tratados con MARS®, enfermos con síndrome hepatorenal (MARS® 13.6 % vs TME 42.1 %, $p = 0.04$), pacientes con MELD >20 (MARS® 7.3 % vs TME 29.3 %, $p = 0.008$) o con fallo multiorgánico >2 (MARS® 9.5 % vs TME 50 %, $p = 0.004$);
- la estimación de la supervivencia a los 28 días no mostró casi diferencias en pacientes con fallo en un solo órgano, y en pacientes con mayor gravedad presentaban una mejora en la tasa de mortalidad ($p = 0.022$).

¿Está la mortalidad relacionada con la dosis y frecuencia de utilización del sistema MARS®?

Solo el metanálisis de Tsiptotis et al 2015 (32) realizó un análisis de subgrupos basados en el número de sesiones de diálisis con albúmina. Los estudios que llevaron a cabo cinco o más sesiones presentaban una tendencia no significativa sobre una reducción del riesgo de la mortalidad en un 13 %, RR 0.87 [IC 95 % (0.74-1.02) $p = 0.08$], frente a estudios con menor número

de sesiones donde no se observó ningún efecto sobre la mortalidad, RR 1.08 [IC 95 % (0.89-1.31) p = 0.42]. En este análisis de subgrupos no hubo beneficio de mortalidad demostrable del MARS® frente a la TME, RR 0.97 [IC 95 % (0.85-1.11) p = 0.69].

¿Varía la mortalidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios del sistema MARS® o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

En este apartado ocurre lo mismo que en el anterior, solo la revisión de Tsipotis et al 2015 (32) comparó mediante dos de los ECAs incluidos, los sistemas de diálisis MARS® vs Prometheus, donde este último no presentó una reducción significativa de riesgo de mortalidad en comparación con el sistema MARS®, RR 0.67 [IC 95 % (0.15-2.98) p = 0.30].

4.3.2 Morbilidad

¿Cómo afecta el sistema MARS® a los síntomas, signos y eventos relacionados de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

El estudio de la encefalopatía hepática como resultado de eficacia del sistema MARS® fue valorada en la revisión de Tsipotis et al 2015 (32). Los autores llevaron a cabo un metanálisis con 3 ECAs para medir el efecto del MARS® sobre la gravedad de la encefalopatía hepática. El número total de pacientes incluidos fue de 146 (MARS® 72 y TME 74). MARS® presentó un aumento significativo del 55 % en la probabilidad de mejoría de la encefalopatía hepática con un RR 1.55 [IC 95 % (1.16-2.08), p = 0.003]. En pacientes pediátricos (45), el efecto sobre la encefalopatía hepática fue dispar, encontrando un 30 % de pacientes que mejoraron, un 25 % en los cuales no se produjo ningún cambio y otro 45 % donde empeoran.

El efecto del tratamiento MARS® o TME sobre determinados parámetros bioquímicos como la bilirrubina o la creatinina se ha analizado tanto en la revisión de Tsipotis et al 2015 (32) como en algunos de los estudios primarios incluidos en este trabajo (44, 46). Los estudios en adultos describieron un descenso significativo en el nivel medio de bilirrubina tras el uso del MARS® frente al uso del TME. Los resultados estaban refrendados por los obtenidos en el metanálisis de Tsipotis et al 2015 (32), que estimaba un descenso neto de la bilirrubina de 7.64 mg/dl con IC 95 % (-12.97 a -2.31) y un p = 0.005.

En el caso de otros parámetros como la creatinina, hemoglobina, amoníaco, etc también existía una tendencia a la normalización de sus valores en pacientes tratados con MARS® frente a TME pero sin significación estadística. Lo mismo ocurría en los pacientes pediátricos del estudio de Lexmond et al (48) mostrando una disminución significativa de los valores absolutos de amoníaco y una reducción de valores, pero sin significación estadística a favor de MARS® en la bilirrubina total, ácidos biliares o creatinina.

¿Está la morbilidad relacionada con la dosis y frecuencia de utilización del sistema MARS®?

Solo el metanálisis de Tsipotis et al 2015 (32) realizó un análisis de subgrupos basado en el número de sesiones de diálisis. La entrega de más o menos 5 sesiones de diálisis con albúmina no mejoró aún más la reducción neta de los niveles medios de bilirrubina total; sin embargo, el análisis de sensibilidad mostró que era necesario un mínimo de tres sesiones de diálisis para mejorar significativamente los niveles totales de bilirrubina en comparación con menos de tres sesiones.

¿Varía la morbilidad en función de las diferentes generaciones de dispositivos, habilidad/ experiencia de los usuarios del sistema MARS® o niveles de organización sanitaria en la que se emplee?

Como en el caso de la mortalidad, solo la revisión de Tsipotis et al 2015 (32) comparó los sistemas de diálisis MARS® vs Prometheus en la reducción de bilirrubina. Los resultados mostraron que comparado con MARS®, el Prometheus no producía una reducción más significativa en el nivel medio de bilirrubina total, presentando una DM 4.6 [IC 95 % (24.25-13.4) p = 0.30].

4.3.3 Variables funcionales

¿Cuál es el efecto del sistema MARS® en las variables funcionales y actividad de la vida diaria?

No hay datos.

4.3.4 Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

¿Cuál es el efecto del sistema MARS® en la calidad de vida general y específica de la insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada?

La evidencia procede solo del estudio de coste-utilidad de Kantola et al (50) que presenta resultados de calidad de vida a través de un cuestionario

retrospectivo. Los resultados muestran una mayor puntuación de calidad de vida después de recibir cualquiera de los tratamientos; sin embargo, las puntuaciones más altas se observan en pacientes tratados con MARS® sin contraindicación de trasplante, pero que no han sido trasplantados, al producirse la recuperación del órgano.

4.3.5 Satisfacción y aceptabilidad del paciente

¿Cuál es la aceptabilidad y satisfacción del paciente con el sistema MARS®?

No se han encontrado datos.

4.4 Estudios en marcha

Se ha identificado un estudio en marcha, registrado en el ClinicalTrials que se ajustó al objetivo de este trabajo. Se pueden ver los detalles del estudio en la tabla siguiente (tabla 11).

Tabla 11. Descripción de estudios en marcha

Estudio/ Referencia	Características
NCT02310542	<ul style="list-style-type: none"> • Título: <i>Comparison of Two Extracorporeal Liver Support System (With or Without Recirculation): MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) Versus SPAD (Single Pass Albumin Dialysis) in Severe Liver Failure.</i> • Objetivo: Comparar la eficacia biológica y clínica, así como la tolerancia de ambos sistemas de diálisis. • Tipo de estudio: Intervencionista (tratamiento). • Diseño: Estudio prospectivo, abierto, cruzado y comparativo. Aleatorizado con enmascaramiento en la asignación cruzada. • Número estimado: 50. • Criterios de inclusión de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática grave en la insuficiencia hepática aguda o insuficiencia hepática crónica agudizada. • Hiperbilirrubinemia (nivel total de bilirrubina plasmática por encima de 250 µmol/l). • Encefalopatía hepática o prurito o síndrome hepatorenal. • Pacientes en espera de recuperación de la función hepática o el trasplante de hígado. • Criterio de exclusión de pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • Contraindicación para la epuración extrarrenal. • Hipersensibilidad a la albúmina o a los excipientes. • Pacientes para quienes no se puede considerar el tratamiento de diálisis con 2 albúminas. • Variables de resultado: <ul style="list-style-type: none"> • Primarias: Comparación del nivel total de bilirrubina plasmática antes y después del tratamiento entre los dos sistemas de diálisis de albúmina. • Secundarias: <ul style="list-style-type: none"> • Comparación de los ácidos biliares y los niveles de bilirrubina conjugada antes y después del tratamiento entre los dos sistemas de diálisis. • Comparación de la puntuación de encefalopatía hepática antes y después del tratamiento entre los dos sistemas de diálisis. • Comparación del índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media registrado mediante Doppler transcraneal antes y después del tratamiento entre los dos sistemas de diálisis. • Comparación de la tolerancia de los dos sistemas de diálisis. • Fecha de finalización: diciembre 2017. • URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02310542?term=MARS @&cond=Liver+Failure&sfpd_s=01%2F01%2F2013&rank=1
Fuente: elaboración propia	

5 Consideraciones de implementación

5.1 Aspectos económicos

5.1.1 Estimación del impacto presupuestario

¿Cuáles son los costes estimados del sistema MARS® y de los recursos necesarios para su implementación?

No existe evidencia sobre el impacto presupuestario que tendría la aplicación del sistema MARS® en los hospitales del SNS.

5.1.2 Eficiencia de la tecnología

¿Se estima que el sistema MARS® supone un impacto económico respecto al tratamiento médico estándar?

La información recuperada sobre costes procede de un estudio retrospectivo controlado no aleatorizado (50) que se basa en dos poblaciones de pacientes pertenecientes a la misma institución, pero en períodos diferentes. Los pacientes tratados con MARS® fueron reclutados entre mayo de 2001 y octubre de 2005 (n = 90) y pacientes tratados solo con TME entre marzo de 2000 y abril de 2001 (n = 17). No existían diferencias entre las dos poblaciones, excepto en la distribución etiológica de la enfermedad de modo que los pacientes tratados con MARS® presentaban mayoritariamente (57 %) una etiología conocida frente a los pacientes tratados solo con TME donde en la mayoría (65 %) de pacientes no se conocía la etiología de la enfermedad.

El objetivo del estudio fue determinar el coste-utilidad a un plazo de 3.5 años del tratamiento con MARS® frente a TME en pacientes con IHA. El modelo de coste-utilidad es un método de evaluación económica basado en la valoración de las preferencias o utilidades de los individuos, en este caso desde la perspectiva del proveedor de atención médica, mediante un modelo de decisión determinista. La efectividad se midió a medida que se ganaban AVAC (años de vida ajustados por calidad) en los pacientes tratados. La relación coste-efectividad incremental (ICER) se determinó dividiendo la diferencia de costes por la diferencia en AVAC, en ambos casos con un descuento del 5 %.

Se registraron todos los gastos médicos directos relacionados con la enfermedad desde 6 meses antes hasta 3 años después del tratamiento en la UCI. Estos gastos se determinaron para 31 pacientes en MARS® y 16 pacientes con TME. Los resultados se mostraron en AVAC y QALY (años de vida ajustado por calidad). En el caso de los AVAC se obtuvo un coste promedio por AVAC significativamente menor en el grupo MARS® (64 732 € vs 133 858 €) en un plazo de 3.5 años. En el caso de los QALYs se obtuvieron valores de 1.44 para MARS® vs 0.78 para TME. El coste incremental del TME comparado con el MARS® fue de 10 928 €, y el número incremental de AVAC adquiridos por el MARS® fue de 0.66.

El estudio de sensibilidad mostró que MARS® seguía siendo la estrategia dominante tanto en pacientes con contraindicación de trasplante (en ambos grupos MARS® y TME) como en pacientes trasplantados que habían recibido solo TME. Sin embargo, en pacientes con MARS® y con trasplante se elimina el dominio de MARS® y se genera un ICER de 63 206 € por QALY ganado.

Las curvas de aceptabilidad del coste-efectividad, mostraron que cuando un decisor estaba dispuesto a pagar 50 000 € por un AVAC adicional, la probabilidad de que MARS® fuera coste-efectivo superaba el 78 %, mientras que cuando el umbral está en 200 000 € por AVAC adicional la probabilidad de rentabilidad llegaba al 95 %.

Los autores concluían que el tratamiento con MARS® mediante la realización del análisis de coste utilidad es coste-efectivo en pacientes con IHA y un buen pronóstico frente a tratamiento de pacientes solo con TME.

5.2 Aspectos organizativos

¿La introducción y uso del sistema MARS® en lugar del tratamiento médico estándar requiere cambios relevantes en la organización y prestación de servicios?

No existen publicaciones recientes que analicen los sistemas organizativos. La única referencia encontrada que aborda este ítem es la respuesta rápida realizada por AETSA (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía) en 2004 (51), donde se concluía que el sistema MARS® debería ser administrado por personal especializado en técnicas de circulación extracorpórea, contemplando la necesidad de un entrenamiento mínimo por parte de los profesionales que fueran a utilizar el sistema cuando las unidades o servicios ya dispusieran de equipos de diálisis. Sin embargo,

requerirá una reorganización del sistema y un entrenamiento más completo, cuando se instale en otras unidades o servicios que no estén familiarizados con sistemas de diálisis o con el diagnóstico y las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada.

El personal necesario y la organización variará en función de la unidad o servicio del hospital en el que se integre el sistema, así como al tipo de pacientes al que vaya destinado (adultos o pediátricos). Si la técnica se realiza en UCIs, en estas unidades están implantadas técnicas de hemodiafiltración, donde el uso de MARS no supondría ningún cambio organizativo más allá de la formación inicial en la técnica. Según este informe las unidades de diálisis, no deberían aumentar el tiempo por sesión, aunque si el número de pacientes, y no debería suponer la necesidad de nuevas unidades (51).

Sin embargo, los servicios de diálisis necesitarían equipos compatibles con el sistema MARS®. En la revisión de actualización del 2013 (30) ya se describían los dispositivos de hemodiálisis compatibles con el sistema. A día de hoy, las unidades de diálisis de la red de hospitales del SNS presentan distintos equipos de diálisis por lo cual la inversión sería distinta en cada centro.

También sería necesaria la realización de protocolos y algoritmos terapéuticos por parte de un equipo multidisciplinar que debería incluir intensivistas, hepatólogos, nefrólogos, neurólogos y cirujanos de trasplantes, tanto en la versión de adultos como en niños, así como los profesionales de enfermería encargados del sistema.

6 Aspectos éticos, sociales y legales

6.1 Aspectos éticos

¿La introducción del sistema MARS® en lugar del tratamiento médico estándar supone algún conflicto ético relevante?

La diálisis y el trasplante han planteado cuestiones éticas desde su introducción en la práctica clínica a principios de la década de 1960. Estas han ido cambiando a lo largo de los años. Hoy día, las cuestiones éticas de relieve están relacionadas con el coste de la tecnología. A medida que la población de pacientes crece e incluye una mayor proporción de pacientes en edad avanzada y/o con condiciones comórbidas altas, la falta de órganos de trasplante aumentaría el uso del MARS® aumentando los gastos de la atención sanitaria, aunque podría no ser exactamente el caso de España, al tener una tasa de donación tan alta.

EL problema ético clave para el tratamiento con MARS® son las contradicciones en los resultados del tratamiento a la hora de analizar la supervivencia. No todos los estudios incluidos en esta revisión informaron de una mayor supervivencia frente a pacientes tratados solo con TME. Los datos de calidad de vida se refieren a un único estudio de coste-utilidad (50), con seguimiento a tres años, lo que le confiere resultados a largo plazo, donde los autores encontraron que el tratamiento con MARS® era coste-efectivo en pacientes con IHA y con un buen pronóstico.

En la revisión de partida realizada por la agencia catalana (30) no se aborda ninguno de estos puntos. La revisión narrativa realizada Hageman et al (52) mostraba que, aunque el tratamiento con el sistema MARS® es caro, el gasto se justificaría por la mejor calidad de vida después del tratamiento, y mucho más en pacientes pediátricos donde la esperanza de vida será mayor. Además, habría que tener en cuenta la capacidad del sistema MARS® para evitar el trasplante hepático, lo que supondría un ahorro de costes y complicaciones. Sin embargo, la misma revisión advierte que algunos autores sugieren que el sistema MARS® debe utilizarse, de momento, solo en el contexto de investigación.

El informe realizado por la agencia australiana en el año 2006 (53), ya apuntaba como un área de preocupación dentro de la ética, el uso del

sistema MARS® como puente a trasplante debido a que el escaso número de órganos podría aumentar el número de pacientes tratados con MARS® a la espera de un donante. Aunque, como mencionamos anteriormente, no sería exactamente el caso de España, por las tasas elevadas de donantes.

6.2 Aspectos sociales

6.2.1 Descripción aspectos sociales

¿La introducción del sistema MARS® en lugar del tratamiento médico estándar supone algún conflicto/problema social relevante?

Desde la perspectiva social, el informe australiano (53) apuntaba que el sistema MARS® podría ser cuestionable por el elevado precio y el pequeño número de personas que podrían acceder a él.

6.2.2. Descripción aspectos legales

¿La introducción del sistema MARS® en lugar del tratamiento médico estándar supone algún conflicto/problema legal relevante?

No se prevén.

7 Discusión

El presente informe se ha elaborado con el objetivo de evaluar la efectividad, seguridad y eficiencia real de la técnica de depuración extrahepática MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) frente al TME en pacientes con IHA o IHCA. Para ello se planteó la actualización de un informe titulado “Sistemas de soporte hepático artificial. Actualización 2013” (30) publicado en el 2015 y realizado, como este, en el marco de desarrollo de actividades de la RedETS.

7.1 Discusión de la metodología

Se seleccionaron los estudios que se consideraron relevantes conforme a lo establecido en el protocolo del informe y a los dominios de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (29), para evaluar la efectividad, seguridad y eficiencia del sistema de diálisis MARS®.

Según el diseño de los estudios, se consideró relevante la evidencia procedente de ECAs y estudios primarios que dispusiesen de grupo de comparación. Se excluyeron, por tanto, todos los estudios de series de casos o un solo caso, y todos aquellos sin grupo control, ya que no presentan un nivel de evidencia suficiente para valorar la efectividad del procedimiento.

No se localizó ningún ECA, pero sí dos metanálisis de revisiones sistemáticas (31, 32) que se evaluaron con el instrumento AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Reviews*) de la Agencia Canadiense de Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud, para obtener la calidad de las revisiones. Estas obtuvieron un nivel alto, con una nota final de 9/11 en ambos trabajos, porque no se indica si el diseño fue a priori o no y no se presentan listas de artículos excluidos y/o sus causas.

Además, se localizaron cuatro estudios comparativos (46-49), todos retrospectivos y diseñados para contrastar el tratamiento de diálisis MARS® frente a TME. En todos los casos nivel de evidencia fue media, ya que ninguno de ellos mostraba riesgo de sesgo en la escala ACROBAT-NRSI de la Colaboración Cochrane.

Otro estudio seleccionado fue un coste-utilidad (50) del año 2010, localizado en la exploración manual de la bibliografía de los estudios. Al no estar incluido en la revisión de partida (30) y considerarse de interés para dar

respuesta a los objetivos de nuestro trabajo, se decidió incluirlo. La calidad de este estudio se evaluó con la lista de verificación del “Instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en ETS” donde una mayor parte (68 %) de las preguntas fueron contestadas de forma positiva.

Los criterios de inclusión y exclusión de la población de estudio se centraron en seleccionar pacientes con IHA o IHCA tratados con el sistema de diálisis MARS®, tanto en pacientes adultos como pediátricos, seleccionando los artículos cuyo grupo control fuera tratado con TME. De los estudios incluidos en esta revisión, los dos metanálisis incluían pacientes con IHA o IHCA, sin embargo, mientras Tsipotis et al (32) analizaba toda la población junta, He et al (31) lo hacía en función de la patología. De los estudios primarios analizados, cuatro incluían pacientes con IHA (47-50), dos de ellos también incluían pacientes con DI (47, 48), y uno específico de población pediátrica (48). Solo un estudio analizaba población con IHCA (46). Los criterios de selección de los pacientes presentaban cierta heterogeneidad entre diferentes trabajos, no solo por la diferencia de patología IHA o IHCA, sino también por los valores de los parámetros considerados (ej. MELD-score, grado de encefalopatía hepática...), la etiología, la causa de agudización de los pacientes, o la duración y el número de sesiones recibidas. Todo esto supone cierta limitación en la comparación de los resultados y por tanto en nuestro trabajo.

En cuanto al tipo de publicación se excluyeron editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión, revisiones narrativas o publicaciones sin información clínica relevante que no proporciona una información relevante para valorar los objetivos del informe.

La selección de artículos fue realizada de forma independiente por dos revisoras, habiendo decidido resolver las discrepancias por consenso, aunque no hubo desacuerdo entre dichas revisoras en la selección de los artículos.

Con la intención de localizar los artículos más relevantes sobre el tema, se plantearon diferentes estrategias de búsqueda para las distintas bases de datos (generales, especializadas en revisiones sistemáticas, o de ensayos clínicos). Para ello, se emplearon tanto descriptores como términos de búsqueda libre, con el fin de evitar posibles pérdidas de información relevante. La fecha de publicación de los estudios se estableció a partir del año 2013, fecha de búsqueda de la revisión de partida (30).

Se procedió a la búsqueda manual de las referencias de los estudios localizados, y no se delimitó la búsqueda por idioma, aunque solo se leyeron los artículos escritos en inglés, francés, español, italiano y portugués. Este

aspecto puede ser una limitación de este trabajo, debido a que se han recuperado artículos en otros idiomas como alemán (2 referencias), chino (3 referencias), japonés (una referencia), griego (una referencia) y esloveno (una referencia), lo que puede suponer alguna pérdida de información.

Se han realizado tablas de evidencia de cada uno de los estudios incluidos, para ello, como ya informamos en el apartado de metodología hemos usado las fichas de lectura crítica de Osteba, con esta guía de extracción de datos intentamos no perder información relevante aportada por los estudios, mediante metodología estándar ya validada.

Existen múltiples herramientas para evaluar la evidencia de los estudios. El seguimiento para la realización de esta revisión sistemática de la metodología de la RedETS hizo que nos decantáramos por las escalas incluidas en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias” (29).

Las limitaciones y sesgos sobre los resultados aportados vienen dados, como vimos anteriormente, por las características de la población de pacientes incluida en los estudios.

7.2 Discusión de los resultados de seguridad

Actualmente, aunque la notificación de los efectos adversos en los estudios es desigual, los resultados indican que el tratamiento con el sistema MARS® en pacientes con IHA o IHCA adultos o pediátricos es bien tolerado y los efectos adversos son similares a los notificados en el grupo de comparación. Así, la revisión no sistemática realizada por Hagerman et al 2016 (52) relata que la seguridad del sistema MARS® está demostrada en más de 1500 pacientes adultos tratados entre los distintos estudios realizados. Series de casos recientes (54, 55) , consideran que el MARS® es un procedimiento seguro, efectivo y bien tolerado. Sin embargo, no hay evidencia de que sea efectivo en términos de supervivencia, la variable de resultado más importante.

Con respecto a los estudios incluidos en este trabajo, observamos que los dos metanálisis (31, 32) encuentran, como ya mencionamos antes, inconsistencia en la notificación de los efectos adversos, siendo la trombocitopenia la principal complicación después de la diálisis con MARS®, sin embargo, el número y el tipo de efectos adversos fueron similares a los observados en el grupo control, por ello los autores concluyen que el MARS® es bien tolerado por los pacientes. Además de la trombocitopenia, otros efectos recogidos en

los estudios son las hemorragias, generalmente en el lugar de inserción del catéter (49). Estudios de revisión no sistemáticos actuales como el de Jain et al (56) han notificado neumotórax relacionados con el catéter.

En un principio, la diferencia entre el tipo de pacientes evaluados IHA o IHCA o pacientes adultos vs pediátricos podría hacer pensar en una difícil agrupación de resultados; sin embargo, los datos encontrados son similares. Así el estudio de Lexmond et al (48) realizado en pacientes pediátricos muestran similares resultados de seguridad que los estudios en adultos (46, 49) y análogos a los apuntados por publicaciones recientes (52, 56).

Estudios recientes no incluidos en el informe, al no cumplir los criterios de inclusión, como el realizado por Spoholz et al (57) que compara el sistema MARS® frente a SPAD en una misma cohorte de pacientes, mediante un estudio cruzado controlado aleatorio prospectivo de no inferioridad, encontraba que ambos sistemas eran seguros en pacientes críticamente enfermos. Igualmente, el estudio analítico observacional de series de casos realizado por Donati et al en 2014 (15) en un total de 64 pacientes consecutivos que se sometieron a 269 tratamientos con MARS® también encontraba el tratamiento seguro y clínicamente bien tolerado por todos los pacientes tanto con IHA como con IHCA.

La ficha realizada en 2014 por la FDA especifica que el sistema MARS® no está indicado para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica o como puente para el trasplante hepático, ya que la seguridad no ha sido demostrada para estas indicaciones mediante ECA (23).

7.3 Discusión de los resultados de efectividad

Dado que la función purificadora de toxinas del sistema MARS® permite mejorar la perfusión sistémica y cerebral, así como disminuir la hipertensión portal y mejorar la perfusión renal es de suponer un efecto de mejora en los pacientes tanto a nivel de encefalopatía como hemodinámico y/o bioquímico.

Los resultados obtenidos por los estudios no son homogéneos a la hora de valorar la mortalidad. Tsipotis et al (32) en pacientes con IHA o IHCA solo observó una tendencia no significativa a la reducción de riesgo de mortalidad en pacientes tratados con MARS® frente al TME. Los estudios primarios de Gerth et al (46) en pacientes IHCA y Sparks et al (49) en población IHA mostraban una reducción significativa de la mortalidad en pacientes tratados con MARS® frente a el TME ($p = 0.004$, en ambos casos).

En pacientes pediátricos no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad (48).

Otras publicaciones no incluidas, como el metanálisis de Zhen et al 2013 (58) que evaluó 19 ECAs con 937 pacientes con IH (533 IHA y 371 IHCA), donde 16 de los 19 ECAS valoraban sistemas de soporte artificial y 3 de soporte hepático bioartificial, los autores encontraron que los sistemas de soporte hepático artificial redujeron significativamente la mortalidad en pacientes con IHCA, pero no en pacientes IHA, como en los estudios realizados por Gerth et al (46, 47). Este metanálisis no fue incluido en el informe al no hacer una comparación diferenciada por sistema de soporte. Otro metanálisis (59), anterior a la búsqueda, donde se realizaba un análisis de cuatro sistemas (2 artificiales vs 2 bioartificiales) incluyendo ocho ECAs de los cuales cinco hacían referencia al MARS® con 332 pacientes con IHA o IHCA, concluyeron, de forma general, que los sistemas de soporte hepático extracorpóreo parecen mejorar la supervivencia en la IHA, pero no encontraban evidencia de mejora de la supervivencia en la IHCA.

En términos de supervivencia, como en mortalidad, los estudios muestran resultados contradictorios. Algunos trabajos indican que no hay evidencia suficiente que demuestre que el sistema MARS® proporcione un beneficio en la supervivencia, tanto de forma global como por patología analizada, IHA o IHCA. Otros, sin embargo, como el metanálisis de He et al (31) presentaba distintos resultados dependiendo de la patología. En los pacientes con IHCA se mejoraba la supervivencia frente a TME, mientras que en los pacientes con IHA no se mostraron diferencias en las tasas de supervivencia. En el otro metanálisis (32) en el que los pacientes se analizaron de forma conjunta (IHA + IHCA), los autores dedujeron que si mejoraba la situación de encefalopatía y se producía una disminución de las cifras de bilirrubina, era previsible que se produjera un aumento de la supervivencia a largo plazo. Como en el caso del metanálisis de He et al (31), Sparks et al (49) también encontraron en pacientes con IHA un aumento significativo de la supervivencia, y Gerth et al (47) para este tipo de pacientes no aportaba resultados. En el estudio de Gerth (46), en el que los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la escala de gravedad del estudio CANONIC, los pacientes con IHCA grado 2-3 tuvieron un beneficio de supervivencia, no observado en los pacientes con IHCA grado 1. En el estudio de pacientes pediátricos (48) no se mostraban diferencias a nivel de supervivencia; sin embargo, los autores comentaban la mayor gravedad de los pacientes tratados con el sistema MARS®. El estudio de coste-utilidad (50) mostraba en la cohorte utilizada, una supervivencia significativa con MARS® frente a TME tanto en pacientes trasplantados como no trasplantados totales.

Otros trabajos actuales, como el realizado por Donati et al (15), hallaron que las mejores tasas de supervivencia se obtenían en pacientes trasplantados, pero encontraron que las características clínicas de los pacientes fueron en realidad los principales factores que predecían la supervivencia, por ello los autores concluyeron que su experiencia no apoyaba el uso indiscriminado de MARS®. Revisiones no sistemáticas recientes (19, 56, 60) no encontraron mejoras en la supervivencia del paciente. En la revisión de Jain et al (56) se concluye que, tanto en la población adulta como pediátrica, no hay una base sólida para recomendar la diálisis con albúmina en la insuficiencia hepática y que será necesario una cuidadosa selección del paciente para optimizar el uso de la terapia.

Además de la mortalidad y supervivencia se analizaron en algunos de los estudios parámetros bioquímicos como la bilirrubina, creatinina, INR, amoníaco, etc. El único parámetro analizado en todos los estudios fue la bilirrubina que se vio disminuida en todos ellos tanto de forma significativa (32, 47, 49) como no significativa (48), este último en pacientes pediátricos. El metanálisis de Tsiptotis et al (32) que comparaba no solo con TME sino también con el sistema Prometheus, encontraron en ambos una reducción significativa de bilirrubina frente a la TME pero no diferencia entre ellos. Lo mismo ocurría en el estudio de Sponholz et al (57) que comparaba MARS® y el sistema SPAD. Jain et al (56) reflejaron que pequeños estudios controlados y no controlados que aplicaban MARS® u otros sistemas informaban de la mejoría a corto plazo en los valores de bilirrubina. Además, estos hallazgos habían sido confirmados por ECAs; sin embargo, los autores reflejaban, que sin trasplante la reducción de bilirrubina no se sostiene en pacientes con IHCA después de que el tratamiento con MARS® se hubiera completado, aunque este aspecto no estaba comentado en todos los estudios incluidos.

Series de casos recientes encontraron que el MARS es un procedimiento seguro, efectivo y bien tolerado, y que puede ser de gran utilidad como puente al trasplante (54, 55). Por último, solo el estudio de coste-utilidad llevado a cabo por Kantola et al (50) presenta resultados de calidad de vida mediante un cuestionario retrospectivo, lo cual genera una limitación de los resultados por el sesgo de memoria. El cuestionario valoró el antes y después del tratamiento con MARS®, ningún otro estudio revisado plantea este ítem. Los autores encontraban una mayor puntuación de calidad de vida después del tratamiento con MARS®, las puntuaciones más altas se producían en pacientes que, sin contraindicación de trasplante no fueron trasplantados.

7.4 Discusión de los aspectos económicos y organizativos

Las enfermedades hepáticas son la décima causa de muerte más común en los EE. UU. y representan una carga económica asociada de aproximadamente el 1 % del gasto de atención en salud, lo que supone aproximadamente 1.2 billones de dólares (15).

La información recuperada procedió únicamente de un estudio en pacientes con IHA mediante análisis coste-utilidad, donde el tratamiento con el sistema MARS® se mostraba coste-efectivo para pacientes con insuficiencia hepática aguda, y ofrecía una probabilidad del 78 % de rentabilidad cuando se barajaban cifras de 50 000 € por AVAC y del 95 % cuando el umbral se fijaba en 200 000 €; obteniéndose un coste incremental de 10 928 € (50). Estudios anteriores recogidos en el trabajo de partida (30) como el de Hessel et al (40), mostraron un coste incremental por año de vida ganado de 29 985 € y de 43 040 € por AVAC. Sin embargo, estos resultados de costes y con el acceso al trasplante son muy dependientes de las condiciones organizativas de los diferentes países y de la rapidez de acceso al trasplante. Por ejemplo, en España la posibilidad de ser trasplantado en las primeras 24 horas en pacientes con IHA es muy alta, lo cual no ocurre en Finlandia, país de donde procede el único estudio económico (47) incluido en esta revisión. Según datos de la ONT el 80 % de los pacientes con IHA se trasplantan, de ellos el 90 % se realiza en las primeras 48 horas, de los pacientes trasplantados el 10 % mejora y sale de las listas, mientras otro 10 % fallece (14).

El trabajo de Hagerman et al (52) plantea que, aunque el coste del sistema MARS® es alto, aproximadamente 20 000 €; su aplicación está justificada por la calidad de vida después del tratamiento. Los autores también consideran que, aunque los estudios no son en población pediátrica, se podría inferir que el impacto económico es aún mayor en los niños, debido a la mayor esperanza de vida. El mismo estudio citando el trabajo de Camus et al. (61) de 2006, sugería la posibilidad de evitar un trasplante de hígado gracias a la evolución espontáneamente favorable del órgano. En una evaluación de 22 pacientes con IHA tratados con MARS®, cuatro fueron capaces de evitar un trasplante, lo que suponía un ahorro a largo plazo. Los mismos autores señalaron en la discusión que algunos investigadores todavía sugieren el uso del MARS® exclusivamente en estudios clínicos.

Los requerimientos tecnológicos para poder llevar a cabo la diálisis con MARS® podrían estar al alcance de cualquier hospital que tenga unidad de cuidados intensivos o unidades de diálisis. Ambos servicios tendrán que

disponer de personal especializado en sistemas de diálisis y equipos de diálisis compatibles con MARS®. Además, la implementación de sistemas MARS® podría suponer una mayor carga de trabajo en la unidad y un cambio organizacional, no solo en la unidad sino también a nivel hospitalario o de servicio de salud, debido entre otros factores, a que una mayor carga de trabajo podría suponer más personal. Aunque, también sería necesario una formación y entrenamiento específico de los usuarios del sistema, no solo a nivel técnico sino también a nivel de diagnóstico y efectos adversos que puedan aparecer en los pacientes, el nivel de dificultad técnica y necesidades organizativas se sitúa a un nivel similar a las técnicas de diálisis continuas, muy por debajo de otras técnicas extracorpóreas como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o la asistencia ventricular.

7.5 Discusión de los aspectos éticos, sociales y legales

Hoy día el problema ético clave para la implantación del sistema MARS® es la incertidumbre sobre la utilización del sistema como medida de soporte en el paciente con insuficiencia hepática no reversible en un entorno limitado de órganos disponibles con necesidad de seleccionar el receptor más idóneo, y/o sobre los resultados del tratamiento a la hora de analizar la supervivencia. Los estudios incluidos en esta evaluación informaron de datos contradictorios, aunque podría parecer que pacientes en peores condiciones podrían presentar mayor beneficio. Otro problema es que solo el estudio de coste-utilidad (50) presentaba datos de calidad de vida, esto es significativo, porque los juicios sobre la calidad de vida pueden ser muy importantes para los pacientes gravemente enfermos con una expectativa de vida limitada. La agencia australiana ya en el 2006 (53) hacía hincapié en la existencia de preguntas clave dentro de la ética sobre la decisión entre calidad y cantidad de vida, y donde estas preguntas solo pueden ser contestadas por el propio paciente de forma individual o por sus familias.

Otro de los inconvenientes a la hora de la implantación del sistema MARS® es el coste elevado de la tecnología, y como anotamos antes, la falta de resultados concluyentes a la hora de analizar la supervivencia.

El problema ético debe llevar a tener en cuenta el balance beneficio/coste de cada paciente de forma individual. De momento, la evidencia disponible sobre el sistema MARS® no ayuda a los responsables de la toma de decisión tanto a nivel político/organizacional como médico.

Es importante también dar información de calidad sobre el procedimiento a los pacientes y cuidadores o familiares, donde se explique la naturaleza del procedimiento y sus consecuencias, obteniendo de ellos el consentimiento informado. En el 2009 la NICE (62) ya publicó un documento para pacientes sobre tratamiento con diálisis con albúmina para ayudar a los pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Dado que la base de evidencia para el tratamiento con el sistema MARS® es todavía limitada a nivel de supervivencia, los estudios futuros deberían incluir variables para obtener estos datos.

8. Conclusiones

- La mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada es muy alta y de momento el tratamiento más efectivo es el trasplante hepático. La limitación de este recurso hace necesario buscar otras alternativas como el soporte hepático extracorpóreo, donde se integra el sistema MARS®. El objetivo de este sistema es reemplazar las funciones del hígado que fallan permitiendo la recuperación hepática o la estabilización del estado clínico del paciente hasta que se pueda realizar el trasplante.
- Este trabajo, así como estudios anteriores muestran que el sistema MARS® presenta cambios significativos beneficiosos a nivel de parámetros bioquímicos, parámetros de coagulación, a pesar de la trombocitopenia, así como mejora en parámetros hemodinámicos frente al tratamiento médico estándar. Sin embargo, los valores bioquímicos vuelven a aumentar cuando se concluye el tratamiento,
- El sistema MARS® se asocia a una mejoría conseguida a corto plazo en la encefalopatía hepática.
- No es posible realizar una conclusión o recomendación clara sobre la incorporación o no en cartera del Sistema Nacional de Salud del sistema MARS®. Probablemente las mejoras en la supervivencia de pacientes tratados con el sistema MARS® vendrán dadas por el desarrollo e implementación de medidas que identifiquen a los pacientes que más se beneficien del sistema. Los estudios evaluados en este trabajo proporcionan información diferente a la hora de analizar la mortalidad o supervivencia, en algún estudio se evidencie reducción de la mortalidad, mientras en otros no hay diferencia frente al tratamiento médico estándar.
- El sistema MARS® es seguro y presenta efectos adversos análogos a los procedentes del tratamiento médico estándar.
- Las limitaciones de este trabajo radican fundamentalmente en la heterogeneidad de los pacientes analizados en diferentes aspectos como el tipo de insuficiencia hepática (IHA o IHCA), sus características demográficas, la etiología y muy especialmente, en la valoración basal de la gravedad.
- Son necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados o estudios comparativos multicéntricos que comparen el sistema MARS® con el tratamiento

médico estándar o con otros sistemas de diálisis que estudien la supervivencia de los pacientes sin las limitaciones metodológicas anteriores. Idealmente, se deberían incluir, pacientes homogéneos con respecto a la causa y la gravedad de la enfermedad.

9 Bibliografía

- 1 Atienza G. Diálisis con albúmina mediante el sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación e Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2008. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas: CT2008/02.
- 2 Rosa-Diez G, Gadano A. Sistemas no biológicos de soporte hepático artificial: ¿En qué consisten y qué rol ocupan en la actualidad? *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2012;42(2):135-44.
- 3 Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet.* 2015;386:1576-87.
- 4 Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.* 2017;66(3):541-53.
- 5 Solé C, Solà E. Actualización en la insuficiencia hepática aguda sobre crónica. *Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.05.012>.
- 6 Manual de codificación. CIE-10-ES Diagnósticos. Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016.
- 7 Carrillo-Esper R, Yarún León-Valdivieso J. Insuficiencia hepática aguda. Conceptos actuales. *Rev invest Med Sur Mex.* 2012;19(2):76-87.
- 8 National Institute for Health and Clinical Excellence. Extracorporeal albumin dialysis for acute liver failure. National Institute For health and Clinical Excellence (NICE); 2009. [citado 11 dic 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg316/chapter/4-About-this-guidance>.
- 9 Pérez Guerra V, Ramírez Cardona L, Yepes Grajales OM, Vélez Rivera JD, Marín Zuluaga JI. Falla hepática aguda sobre crónica. *Rev Col Gastroenterol.* 2016;31(3):262-72.
- 10 Alam A, Chun Suen K, Ma D. Acute-on-chronic liver failure: recent update. *J Biomed Res.* 2017; 13(4):283-300.

- 11 Xia Q, Dai X, Huang J, Xu X, Yang Q, Liu X, et al. A single-center experience of non-bioartificial liver support systems among Chinese patients with liver failure. *The International journal of artificial organs*. 2014;37(6):442-54. PubMed PMID: 25008954.
- 12 de la Rosa Rodríguez G. Registro español de trasplante hepático-. Memoria de resultados 2016. 2017. [citado 13 dic 2017]. Disponible en: http://www.sethepatico.org/docs/2016/MEMORIA_RETH_2016_GENERAL.pdf.
- 13 European Association for the Study of the Liver. Guías de práctica Clínica EASL: Trasplante hepático. *Journal of hepatology*. 2016;64:433-85.
- 14 Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante hepático. 2016 [citado 11 dic 2017]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Hep%C3%A1tico%202016.pdf>.
- 15 Donati G, La Manna G, Cianciolo G, Grandinetti V, Carretta E, Cappuccilli M, et al. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. *Artif Organs*. 2014;38(2):125-34. PubMed PMID: 23834711.
- 16 Faybik P, Krenn CG. Extracorporeal liver support. *Current opinion in critical care*. 2013;19(2):149-53.
- 17 Lafuente S, Bertran M, Escorsell A. Sistemas de soporte hepático artificial. Revisión de la bibliografía médica. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(11):484-7.
- 18 Catalina-Rodríguez M, Bañares-Cañizares R. Sistema de soporte hepático artificial: estado actual del tratamiento con diálisis de albúmina (MARS). *Gastroenterol Hepato*. 2005;28(8):453-61.
- 19 Maiwall R, Maras JS, Nayak SL, Sarin SK. Liver dialysis in acute-on-chronic liver failure: current and future perspectives. *Hepato Int*. 2014;8 Suppl 2:505-13. PubMed PMID: 26201332.
- 20 Wikimedia Commons [Sede Web]. a wikimedia project; 2017 [actualizado 11 ago 2017; citado 19 dic 2017]. Albumin dialysis circuit.jpg. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Albumin_dialysis_circuit.jpg.

- 21 Karvellas CJ, Subramanian RM. Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Critical care clinics*. 2016;32(3):439-51. PubMed PMID: 27339682.
- 22 Lee KCL, Stadlbauer V, Jalan R. Extracorporeal liver support devices for listed patients. *Liver Transplantation*. 2016;22(6):839-48.
- 23 FDA. Molecular Adsorbent Recirculating System (Mars) 2012 [citado 30 nov 2017]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K113313.pdf.
- 24 Spain GAMBRO. Acerca de Gambro [citado 4 dic 2017]. Disponible en: <http://www.gambro.at/en/spain/index.html>.
- 25 GRIFOLS. Acuerdo de Grifols con Gambro Renal Products (GRP) para la distribución de MARS® en España y Portugal [citado 5 dic 2017]. Disponible en: http://www.grifols.es/documents/10192/39457/not_20080610_acuerdo_grifols_grp_mars.es/5dc5f7c5-c226-4abb-8463-c34c57d89dcd?version=1.1.
- 26 GAMBRO. A guide to MARS. The liver support therapy San Fernando de Henares: Gambro; [citado 14 dic 2017]. Disponible en: <http://pdf.medicaexpo.com/pdf/gambro/mars/70729-68980.html>.
- 27 Boyle M, Kurtovic J, Bihari D, Riordan S, Steiner C. Equipment review: the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Critical care (London, England)*. 2004;8(4):280-6. PubMed PMID: 15312211.
- 28 Spain GAMBRO. Formación [citado 4 dic 2017]. Disponible en: <http://www.gambro.at/en/spain/Formacion/index.html>.
- 29 Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [citado 7 dic 2017]. Disponible en: https://avalia-t.sergas.gal/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf.
- 30 Grau M. Sistemas de soporte hepático artificial. Actualización 2013. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2015 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

- 31 He GL, Feng L, Duan CY, Hu X, Zhou CJ, Cheng Y, et al. Meta-analysis of survival with the molecular adsorbent recirculating system for liver failure. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(10):17046-54. PubMed PMID: 26770295.
- 32 Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Advances in chronic kidney disease*. 2015;22(5):382-90. PubMed PMID: 26311600.
- 33 Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. HELIOS Study Group. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142(4):782-9.e3.
- 34 Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(3):1153-62. PubMed PMID: 23213075.
- 35 Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen H, Hojskov M, Hansen B, Larsen F. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. *World journal of gastroenterology*. 2088;14(13):2065-71.
- 36 El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Cobaugh D, Koerfer R. The role of MARS in patients suffering from hypoxic liver failure secondary to cardiogenic shock. *ITBM RBM*. 2002;23(supple 1):61-6.
- 37 El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Cobaugh D, Koerfer R. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *Asaio Journal*. 2004;50(4):332-7.
- 38 Hassanein T, Tofteng F, Brown RJ, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology International*. 2007;46(6):1853-62.
- 39 Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;36(4):949-58.

- 40 Hessel FP, Bramlage P, Wasem J, Mitzner SR. Cost-effectiveness of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(2):213-20. PubMed PMID: 19773666.
- 41 Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst I, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care* 2006;10(4):R108.
- 42 Mitzner S, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley C, Bader B, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplant*. 2000;6(3):277-86.
- 43 Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(8):522-31.
- 44 Schmidt L, Wang L, Hansen B, Larsen F. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2003; 9:290-7.
- 45 Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled study. *Liver Transplantation*. 2004;10(9):1109-19.
- 46 Gerth HU, Pohlen M, Tholking G, Pavenstadt H, Brand M, Husing-Kabar A, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Critical care medicine*. 2017;45(10):1616-24. PubMed PMID: 28640024.
- 47 Gerth HU, Pohlen M, Tholking G, Pavenstadt H, Brand M, Wilms C, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PloS one*. 2017;12(4):e0175529. PubMed PMID: 28403210.

- 48 Lexmond WS, Van Dael CM, Scheenstra R, Goorhuis JF, Sieders E, Verkade HJ, et al. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(3):369-80. PubMed PMID: 25366362.
- 49 Sparks BE, Cavarocchi NC, Hirose H. Extracorporeal membrane oxygenation with multiple-organ failure: Can molecular adsorbent recirculating system therapy improve survival? *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(1):71-6.
- 50 Kantola T, Maklin S, Koivusalo AM, Rasanen P, Rissanen A, Roine R, et al. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(18):2227-34. PubMed PMID: 20458759.
- 51 Martínez Pecino F, Villegas Portero R, Briones Pérez de la Blanca E. Terapia de soporte hepático artificial “Molecular Adsorbent Recirculating System” (MARS). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2004. [citado 11 dic 2017]. Disponible en: http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_P_2004_1_MARS.pdf.
- 52 Hagerman A, Karam O. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARSTM) in pediatric intensive care unit. [French]. *Reanimation*. 2016;25(2):239-45.
- 53 Mundy L, Merlin T, Braunack-Mayer A, Hiller J. Molecular adsorbents recirculating system (MARS®): A haemo-dialysis and haemo-filtration device for acute liver failure. Adelaide: University of Adelaide; 2006. [citado].
- 54 Cisneros-Garza LE, Munoz-Ramirez Mdel R, Munoz-Espinoza LE, Ruiz Velasco JA, Moreno-Alcantar R, Marin-Lopez E, et al. The molecular adsorbent recirculating system as a liver support system: summary of Mexican experience. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):240-7. PubMed PMID: 24552866.
- 55 Olin P, Hausken J, Foss A, Karlsen TH, Melum E, Haugaa H. Continuous molecular adsorbent recirculating system treatment in 69 patients listed for liver transplantation. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(9):1127-34. PubMed PMID: 25865318.

- 56 Jain V, Dhawan A. Extracorporeal Liver Support Systems in Paediatric Liver Failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017;64(6):855-63.
- 57 Sponholz C, Matthes K, Rupp D, Backaus W, Klammt S, Karailieva D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure--a prospective, randomised crossover study. *Critical care (London, England)*. 2016 Jan 4;20:2. PubMed PMID: 26728364.
- 58 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):929-36.
- 59 Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *Br J Surg*. 2011;98(5):623-31.
- 60 Li H, Chen HSH, Nyberg SL. Extracorporeal Liver Support and Liver Transplant for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Seminars in liver disease*. 2016;36(2):153-60.
- 61 Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjéma K, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1817-25.
- 62 National Institute for Health and Clinical Excellence. Albumin dialysis to support patients with acute liver failure. Understanding NICE guidance. Information for people who use NHS services. Information about NICE interventional procedure guidance [Internet]. 2009; (316). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg316/resources/albumin-dialysis-to-support-patients-with-acute-liver-failure-pdf-312789565>.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en abril del 2017, con una actualización en noviembre de ese mismo año y con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Cochrane Library (Wiley): 10 referencias

- #1 molecular* and adsorbent* and recirculating* and (system or systems):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #2 “Molecular Adsorbent Recirculating System”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 #1 or #2 Publication Year from 2013

CRD databases: 0 referencias

- #1 ((molecular* and adsorbent* and recirculating* and (system or systems))) FROM 2013 TO 2017
- #2 (“Molecular Adsorbent Recirculating System”) FROM 2013 TO 2017
- #3 #1 OR #2

INAHTA: 0 referencias

- #1 (molecular* and adsorbent* and recirculating* and (system or systems))
- #2 “Molecular Adsorbent Recirculating System” FROM 2013 TO 2017
- #3 #1 OR #2

Bases de datos específicas de GPC

Tripdatabase: 16 referencias

#1 molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*

GIN: 0 referencias

#1 molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*

ACP online: 0 referencias

#1 molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*

National Guideline clearinghouse: 0 referencias

#1 molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*

CPGinfobase: 0 referencias

#1 molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*

Bases de datos generales

Medline (PubMed): 144 referencias

#1 “Extracorporeal Circulation/methods”[Mesh] OR “Liver, Artificial”[Mesh] OR “Molecular Adsorbent Recirculating System”[TIAB] OR (molecular* AND adsorbent* AND recirculating* AND (system OR systems)) OR “MARS”[TIAB]

#2 “liver failure acute”[TIAB] OR “liver failure”[TIAB] OR “Liver Failure”[Mesh] OR “Liver Failure, Acute”[Mesh] OR

#3 #1 AND #2 Filters: Publication date from 2013/01/01

Filtro estudios económicos:

“Value of Life”[Mesh] OR “Capital Expenditures”[Mesh] OR “Health Expenditures”[Mesh] OR “Medical Savings Accounts”[Mesh] OR “Cost Sharing”[Mesh] OR “Cost of Illness”[Mesh] OR “Cost Savings”[Mesh] OR “Cost Control”[Mesh] OR “Cost-Benefit Analysis”[Mesh] OR “Cost Allocation”[Mesh] OR “Efficiency”[Mesh] OR “Cost Effectiveness” OR

“Benefits and Costs” OR “Cost Benefit” OR efficiency OR “economic assessment”

Embase (Ovid SP): 59 referencias

- 1 *extracorporeal circulation/
- 2 *artificial liver/
- 3 “Molecular Adsorbent Recirculating System”.ab,ti.
- 4 (molecular* and adsorbent* and recirculating* and (system or systems)).ab,ti.
- 5 “mars”.ab,ti.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 liver failure/ or acute liver failure/ or acute on chronic liver failure/ or chronic liver failure/
- 8 “liver failure”.ab,ti.
- 9 7 or 8
- 10 6 and 9
- 11 limit 10 to (embase and yr=”2013 -Current”)
- 12 limit 11 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or “conference review” or editorial or letter or note)
- 13 11 not 12

Filtro estudios económicos:

- 1 Socioeconomics/
- 2 Cost benefit analysis/
- 3 Cost effectiveness analysis/
- 4 Cost of illness/
- 5 Cost control/
- 6 Economic aspect/
- 7 Financial management/
- 8 Health care cost/
- 9 Health care financing/
- 10 Health economics/
- 11 Hospital cost/
- 12 (fiscal or financial or finance or funding).tw.
- 13 Cost minimization analysis/

- 14 (cost adj estimate\$).mp.
- 15 (cost adj variable\$).mp.
- 16 (unit adj cost\$).mp
- 17 OR/1-16

Web of Science: 99 referencias

- #1 TOPIC: (“Extracorporeal Circulation” OR “artificial liver” OR “Molecular Adsorbent Recirculating System” OR (molecular* AND adsorbent* AND recirculating* AND (system OR systems))) OR TOPIC: (MARS) OR TITLE: (“Extracorporeal Circulation” OR “artificial liver” OR “Molecular Adsorbent Recirculating System” OR (molecular* AND adsorbent* AND recirculating* AND (system OR systems))) OR TITLE: (MARS)
- #2 TOPIC: (“liver failure”) OR TITLE: (“liver failure”)
- #3 #2 AND #1 Refined by: [excluding] DOCUMENT TYPES: (EDITORIAL MATERIAL OR PROCEEDINGS PAPER OR MEETING ABSTRACT OR LETTER) AND PUBLICATION YEARS: (2015 OR 2014 OR 2016 OR 2017 OR 2013)

Buscadores generales: De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

Bases de datos de ensayos clínicos en marcha

ClinicalTrials.gov

- #1 mars AND liver failure | Studies received on or after 01/01/2013
- #2 mars | “Liver Failure” | Studies received on or after 01/01/2013

ITCRP (OMS)

- #1 mars AND liver failure | Studies received on or after 01/01/2013
- #2 mars | “Liver Failure” | Studies received on or after 01/01/2013

EU clinical trials Register

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “Endnote X8”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

Anexo B. Tablas de evidencia

Revisiones sistemáticas /metanálisis

Referencia	Estudio	Población Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones	Nivel evidencia/ Comentarios
Tsipotis et al, 2015 (29) EE. UU.	<p>Objetivos</p> <p>Proporcionar una actualización sobre el sistema MARS y revisar la literatura sobre los sistemas SPAD y Prometheus, mediante un metanálisis de ECAs que compare la eficacia y la seguridad de los sistemas frente al TME o entre sí, mediante comparaciones directas.</p> <p>Periodo de búsqueda</p> <p>Hasta octubre 2014</p> <p>Diseño</p> <p>ECAs</p>	<p>Población</p> <p>Pacientes con: IHA, IHCA, o enfermedad hepática crónica descompensada</p> <p>Intervención</p> <p>Sistema de diálisis de albúmina: MARS®, Prometeus y SPAD</p> <p>Comparación</p> <p>Terapia médica estándar o entre sí</p>	<p>Nº de estudios y pacientes</p> <p>De un total de 3688 citas potencialmente relevantes se seleccionaron 70 para su lectura a texto completo y se incluyeron 10 ECAs (7 MARS®, 3 Prometheus y no se localizaron ECA sobre SPAD). El total de los artículos incluía 620 pacientes (7 ECA pacientes con IHCA, 2 ECA con IHA y 1 ECA crónico descompensada). La edad media estaba entre 40-62 años y el 60% eran hombres</p> <p>Magnitud del efecto</p> <p>Efectividad</p> <p><u>Efecto de la diálisis por albúmina en la eliminación de solutos relacionados con el hígado</u></p> <p>6 ECAs (329 pacientes) TME vs diálisis de albúmina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bilirrubina total: disminución significativa a favor de diálisis, diferencia media 8.0 mg/dL [IC 95% (-10.6 a -5.4)] p = 0.001. <p>3 ECAs</p> <ul style="list-style-type: none"> • amoníaco total: disminución NS, diferencia media -2.5 µM [IC 95% (-22.4 a 17.3)] p = 0.80. <p>3 ECA,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ácidos biliares: disminución NS, diferencia medias -4.9 µM [IC 95% (-37.5 a 22.6)] p = 0.77. <p>La entrega de más o menos 5 sesiones de diálisis no mejora más la reducción de niveles medios de bilirrubina (<5 sesiones: DM -7.9, [IC 95% (-14.7 a -1.2)] p = 0.02) (>5 sesiones: DM -7.8, [IC 95% (-10.6 a -5.1)] p > 0.001.</p>	<p>Conclusiones</p> <p>La diálisis con el sistema MARS® o Prometheus en comparación con el TME produce una mejora en la encefalopatía hepática, un aumento de eliminación de bilirrubina total.</p> <p>Estas mejoras podrían aportar un beneficio de supervivencia a largo plazo, sin embargo, son necesarios nuevos ECAs multicéntricos sobre eficacia y seguridad de la diálisis de albúmina con el objetivo de explorar su papel como puente de destino o terapia de apoyo extracorpóreo en pacientes con IH en espera de trasplante hepático o recuperación de la función hepática.</p>	<p>Calidad de la evidencia</p> <p>Alta</p> <p>Comentarios</p> <p>La puntuación del metanálisis por la escala AMSTAR es de 9/11</p>

Referencia	Estudio	Población Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones	Nivel evidencia/ Comentarios
			<p><i>Análisis sensibilidad:</i> Necesario mínimo 3 sesiones para mejorar niveles totales bilirrubina vs menos de 3 sesiones: DM -9.3 mg/dL, [IC 95 % (-13 a -5.6)] p = 0.001 vs DM -3.8 mg/dL, [IC 95 % (-9.8 a 2.1)] p = 0.21</p> <p><i>Análisis subgrupos:</i> MARS® o Prometheus vs TME: ambos disminución significativa del nivel medio de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MARS® 6 ECAS bilirrubina, 7.6 mg/dL [IC 95 % (-13 a -2.3)] p = 0.005 y • Prometheus 3 ECAs, 8.1 mg/dL [IC 95 % (-11.2 a -4.9)] p < 0.001 <p>MARS® vs Prometheus, (2 ECAs) sistema Prometheus no redujo más el nivel medio de bilirrubina en comparación con MARS® (4.6 mg/dL [IC 95 % (-4.2 a 13.4)]; p = 0.30.</p> <p><u>Efecto de la diálisis con albúmina sobre la encefalopatía hepática</u></p> <p>MARS® vs TME, 3 ECAS, MARS® presentó aumento significativo del 55 % en la probabilidad de mejorar la encefalopatía hepática RR 1.55 [IC 95 % (1.16-2.08)] p = 0.003.</p> <p>No análisis por subgrupos, pocos estudios</p> <p><u>Efecto de la diálisis con albúmina sobre la mortalidad</u></p> <p>10 ECAs con 634 pacientes. Metanálisis diálisis con albúmina vs TME, no existe efecto significativo RR 0.95 [IC 95 % (0.84-1.07)] p = 0.42</p> <p>Análisis de sensibilidad: excluyendo ECA con seguimiento más largo, diálisis albúmina tendencia NS a reducción de riesgo del 13 % en mortalidad RR 0.87 [IC 95 % (0.75-1.02)] p = 0.08.</p>		

Referencia	Estudio	Población Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones	Nivel evidencia/ Comentarios
			<p><i>Análisis de subgrupos:</i> por número de sesiones</p> <p>5 o más, tendencia NS reducción riesgo 13% RR 0.87 [IC 95% (0.74-1.02)] p = 0.08, vs menos de 5 sesiones, no efecto RR 1.08 [IC 95% (0.89-1.31)] p = 0.42.</p> <p>MARS®, Prometheus vs TME no diferencias en mortalidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • MARS®: RR 0.97 [IC 95% (0.85-1.11)] p = 0.69; • Prometheus: RR 0.87 [IC 95% (0.66-1.14)] p = 0.31. • MARS® vs Prometheus (2 ECAs) NS RR 0.67 [IC 95% (0.15-2.98)] p = 0.30 <p>Seguridad</p> <p>Inconsistencia en la notificación entre los estudios</p> <p>Diálisis no presenta mayor número de efectos a nivel respiratorios, sangrado gastrointestinal, infecciones severas o sepsis.</p> <p>3 ECAs, 59 pacientes MARS®, 8 hemorragias, uno muerte. Algunos eventos relacionados con diálisis: trombocitopenia, coagulopatía y episodios trombóticos.</p>		

ARS®: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento médico habitual o estándar; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; IH: insuficiencia hepática; IHA: insuficiencia hepática aguda; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa.

Referencia	Estudio	Población Intervención/ Comparación	Resultados	Conclusiones	Nivel evidencia/ Comentarios
He et al 2015 (28) China	<p>Objetivos</p> <p>Evaluar el efecto del tratamiento con MARS® para los pacientes con IHA o IHCA mediante una revisión sistemática de la literatura y metanálisis</p> <p>Periodo de búsqueda</p> <p>Enero 1966-enero 2014</p> <p>Diseño</p> <p>ECAs</p>	<p>Población</p> <p>Pacientes con IHA o IHCA</p> <p>Intervención</p> <p>Grupo de intervención, pacientes tratados con MARS®</p> <p>Comparación</p> <p>Grupo control: tratamiento médico estándar (TME)</p>	<p>N° de estudios y pacientes</p> <p>10 ECAs incluidos, con un total de 546 pacientes: 269 (49.2 %) MARS® vs 277 (50.8 %) TME. 6 ECAs incluían 453 pacientes con IHCA y 4 ECAs incluían 93 pacientes con IHA</p> <p>Magnitud del efecto (método efectos fijos)</p> <p>Efectividad</p> <p><u>Supervivencia</u></p> <p>6 ECAs incluyen IHCA: NS en la supervivencia entre MARS® vs TME (RR = 0.88, Z = 1.33, P = 0.18). 4 ECAs incluyen IHA encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor del MARS® vs TME en la supervivencia (RR = 0.61, Z = 2.07, P = 0.04)</p> <p><i>Análisis sensibilidad</i></p> <p>Ningún estudio individual afecta los resultados Sesgos, P = 0.21 NS</p> <p>Seguridad</p> <p>Solo 1 ECA notifica efectos adversos, 12 pacientes que recibían 91 sesiones desarrollaron 17 eventos, entre ellos: hemorragias, trombocitopenia, coagulopatía, hipotensión, fiebre, síndrome hepatorenal y anemia. Mayoría de estudio encuentran MARS® bien tolerado por los pacientes</p>	<p>Conclusiones</p> <p>La terapia MARS® puede mejorar la supervivencia en pacientes con IHA, la evidencia disponible no encuentra diferencias significativas en el beneficio de la supervivencia en pacientes con IHCA.</p> <p>Es necesario desarrollar más tratamiento con MARS® debido a la creciente demanda de trasplante de hígado y el riesgo de la insuficiencia hepática.</p>	<p>Calidad de la evidencia</p> <p>Alta</p> <p>Comentarios</p> <p>La puntuación del metanálisis por la escala AMSTAR es de 9/11</p>

MARS®: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento médico habitual o estándar; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; IH: insuficiencia hepática; IHA: insuficiencia hepática aguda; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa

Estudios comparativos: cohortes y casos-controles

Referencia	Estudio	Población	Exposición Comparación	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
<p>Cita abreviada Sparks et al 2017 (46) EE. UU.</p>	<p>Diseño Estudio cohortes retrospectivo</p> <p>Objetivos Evaluar si MARS® puede mejorar la IHA de forma segura en pacientes que necesitan OMEC y evaluar la supervivencia de los pacientes que necesitan OMEC con o sin tratamiento con MARS®</p> <p>Periodo de realización Agosto 2010 a marzo 2015</p>	<p>Número de participantes / grupo De 133 pacientes con OMEC se encontraron 28 (21 %) con IHA (definida como: bilirrubina total >10 mg/dL o alamina aminotransferasa >1000 UI/litro. Se realizaron dos grupos: Grupo M: 14 pacientes que se sometieron a MARS® y Grupo C: grupo control son 14 pacientes con TME</p>	<p>Factor de exposición Los grupos son similares en las características basales Los grupos están dentro del marco de tiempo superpuesto. Pacientes con OMEC y cumplen criterios de IHA en 5 ± 4 días, se les aplica MARS®, forman grupo M Pacientes con OMEC y cumplen criterios de IHA en 6 ±6 días, no se aplica MARS® forman grupo C</p> <p>Tipo de comparación Tratamiento médico estándar:</p> <p>Periodo de seguimiento 30 días</p> <p>Perdidas: n.º / grupo NS/No aplicable</p>	<p>Resultados <u>Bilirrubina total</u> 3 día: Grupo C (n = 9) aumenta 2.6 mg/dL ±9 vs Grupo M (n = 12) disminuye 5.1 mg/dL ±12 (p = 0.11) 7 día: Grupo C (n = 9) aumenta 7.5 mg/dL ±6 vs Grupo M (n = 11) disminuye 7.9 mg/dL ±15 (p = 0.01) <u>ALT (alamina amonittransferasa)</u> 3 día: Grupo C aumenta 320 IU/litros ±733 vs Grupo M disminuye 1310 IU/litros ±1251 (p = 0.01) <u>INR</u> 3 día: Grupo C disminuye 0.5 ± 0.4 vs Grupo M disminuye 0.32 ± 0.5 (p = 0.19)</p>	<p>Conclusiones La supervivencia fue mejor en el grupo M vs C, aunque es importante señalar que en el estudio no se midieron las complicaciones. Las causas de DIC dentro del grupo M, fueron multifactorial y no parecen relacionadas con el MARS®. IHA durante la OMEC puede ser apoyado con MARS® y una vez que las funciones hepáticas se normalizan no son necesarios más tratamientos. Los resultados demuestran que MARS® puede ser utilizado con seguridad y eficacia en pacientes con IHA que están siendo sometidos a OMEC. El beneficio de supervivencia con MARS® está demostrado claramente sin aumentar complicaciones</p>	<p>Calidad de la evidencia: Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Exposición Comparación	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
		<p>Características cohorte expuesta</p> <p>Grupo M: 14 pacientes reciben MARS® sin intención de trasplante, tratamiento hasta recuperación hepática media edad 44 ± 16 hombres 5 (36%), mujeres 9</p> <p>OMECE</p> <p>venoarterial 11 (79%), venovenosa 3 (21%), período (días) 17 ± 9 bilirrubina total 3.3 ± 3.2 creatinina 1.8 ± 0.99 INR 1.98 ± 0.89</p> <p>Complicaciones: sangrado 11 (79%), DIC 3 (21%)</p> <p>Características cohorte no expuesta:</p> <p>Grupo C: 14 pacientes media edad 54 ± 13 hombres 9 (64%), mujeres 5</p> <p>OMECE</p> <p>venoarterial 11 (79%), venovenosa 3 (21%), período (días) 12 ± 10 bilirrubina total 2.9 ± 3.1 creatinina 1.7 ± 1 INR 1.99 ± 1.10</p> <p>Complicaciones: sangrado 10 (71%), DIC 1 (14%)</p>		<p><u>Complicaciones de OMECE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sangrado: generalmente sangrado intestinal, epistaxis, sangrado en lugares de aplicación de cánula <p>79% (n = 11) en ambos grupos</p> <ul style="list-style-type: none"> DIC: las causas son multifactoriales y no parecen relacionadas con el MARS® <p>Grupo C 3 (21%) vs Grupo M 2 (14%) (p = 0.62)</p> <p><u>Supervivencia al destete de OMECE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Supervivencia: Grupo C 3/14 (21%) vs Grupo M 9/14 (64%) (p = 0.02) Mortalidad relacionada con el empeoramiento función hepática: Grupo C 11/11 (100%) vs Grupo M 2/5 (40%) (p = 0.004) <p>Después del destete, 2 (22%) pacientes grupo M seguía con MARS® hasta obtener función hepática normalizada</p> <ul style="list-style-type: none"> Supervivencia a 30 días después de destete Grupo C 2/14 (14%) vs Grupo M 6/14 (43%) (p = 0.09) 	<p>Comentarios</p> <p><u>Limitaciones del estudio:</u></p> <p>tamaño pequeño de la muestra, diseño retrospectivo, monocéntrico, no aleatorización, no analiza supervivencia a largo plazo.</p> <p><u>Puntos destacados del estudio:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> MARS® se utiliza principalmente en la IHCA para aumentar la supervivencia hasta el trasplante. MARS® podría mejorar los resultados de supervivencia en pacientes con OMECE y IHA y acelerar la recuperación hepática 	

MARS®: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento médico habitual o estándar; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; IH: insuficiencia hepática; IHA: insuficiencia hepática aguda; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa; OMECE: Oxigenación por membrana extracorporeal; INR: Razón Internacional Normalizada/tiempo de protrombina; DIC: coagulopatía intravascular diseminada.

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
<p>Cita abreviada Gerth et al 2017 (44) Alemania</p>	<p>Diseño Caso-control retrospectivo</p> <p>Objetivos Identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con MARS®. Selección óptima de pacientes para mejorar el control antes y después del trasplante hepático</p> <p>Periodo de realización Pacientes tratados entre enero 2009 y julio 2015</p> <p>Factor de riesgo Variables a estudio: <ul style="list-style-type: none"> Supervivencia, trasplante hepático y mortalidad a los 28 días del tratamiento Parámetros de laboratorio (bilirrubina, creatinina, plaquetas, hemoglobina...) a los 4 días del tratamiento </p>	<p>Número de participantes / grupo Historia clínica de 279 pacientes de los cuales 73 cumplieron criterios de inclusión diagnóstico de IHA o DI. Estos 73 fueron tratados con TME o TME + MARS®: 53 con IHA (TME 31 y MARS® 22) y 20 con DI después de trasplante (TME 10, MARS® 10)</p> <p>Criterios de caso CASO, n = 32: reciben tratamiento con MARS®</p> <p>Características casos Edad media: 48.9 DE 17.8 (rango 18-76) Sexo: Hombres 20 (62.5%), mujeres 12 (37.5%) MELD score: 20.6 DE 7.1</p> <p>Criterios de controles Controles n = 41: pacientes con IHA o DI que no reciben MARS®</p>	<p>Resultados Valores a los 28 días: mortalidad, supervivencia o trasplante <u>Todos los pacientes</u> n = 73, después de 28 días: p = 0.348, NS en supervivencia, trasplante o mortalidad <u>Pacientes con IHA</u> n = 53, después de 28 días: p = 0.633, NS en supervivencia, trasplante o mortalidad <u>Pacientes con DI</u> n = 20, después de 28 días: p = 0.621, NS en supervivencia, trasplante o mortalidad</p> <p>Ligera tendencia con mayor mortalidad a los 28 días en grupo de MARS® vs TME: <ul style="list-style-type: none"> IHA: MARS® 5.3% [IC 95% (0-15.3)] vs TME 3.3% [IC 95% (0-9,8)], p = 0.754 DI: MARS® 20% [IC 95% (0-44.7)] vs TME 11.1% [IC 95% (0-31,7)], p = 0.478 </p> <p>Cambios en los valores de laboratorio, 4 día: <ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina: mayor disminución en MARS® vs TME, p = 0.001 Creatinina: mayor disminución en TME vs MARS®, p = 0.007 INR, Plaquetas, hemoglobina y sodio sérico NS </p> <p><u>Pacientes IHA:</u> <ul style="list-style-type: none"> Bilirrubina mayor disminución en la 1ª semana con MARS® vs TME, reducción por día <ul style="list-style-type: none"> MARS®: -1.07 mg/dl [IC 95% (-1.11 a -1.03)] vs TME: -0.98 mg/dl [IC 95% (-1.07 a -0.91)], p = 0.014 </p>	<p>Conclusiones La terapia MARS® no mejoró la mortalidad a los 28 días, pero si la respuesta a corto plazo en pacientes con IHA y con DI. Además, en los pacientes con IHA la terapia con MARS® permitió una estabilidad sostenida de la función hepática y una mejora en la regeneración del hígado. Una respuesta a corto plazo con MARS® puede predecir el futuro de la enfermedad. El estudio muestra la importancia de selección de pacientes antes de la terapia, generando hipótesis de mayor importancia de terapia con MARS® en pacientes con dinámicas rápidas de transición a fallo multiorgánico y en pacientes con fallo multiorgánico existente.</p>	<p>Calidad de la evidencia Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
		<p>Características controles</p> <p>Edad media: 49.4 DE 16 (rango 21-85) Sexo: Hombres 23 (56.1%), mujeres 18 (43.9%) MELD score: 22.5 DE 4.8</p>	<p>% respuesta a los 4 días vs 2 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> NR 25 %, de ellos el 100 % respuesta a las 2 semanas <p><u>Pacientes DI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Billirrubina mayor disminución con MARS® vs TME, reducción por día MARS®: -1.04 mg/dl [IC 95 % (-1.08 a -1.00)] vs TME: 1,01 mg/dl [IC 95 % (-0.92 a 1.12)], p = 0.0538 <p>% respuesta a los 4 días vs 2 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> NR 25 %, de ellos el 25 % NR a las 2 semanas, 50 % RP y 25 % R <p>Resumen</p> <p>MARS® no mostró ninguna ventaja con respecto a la mortalidad a los 28 días en ambos grupos (IHA y DI). En el grupo de IHA hubo diferencias significativas en la reducción a corto plazo de la bilirrubina y mostraba una respuesta sostenida al tratamiento. En el grupo DI también hubo una respuesta a corto plazo mayor vs TME, pero los efectos fueron menos persistentes</p>	<p>Comentarios</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> estudio retrospectivo número limitado de pacientes. <p>Para mostrar resultados positivos en la supervivencia habría que realizar ECA que son difíciles de realizar por la gravedad, rareza y heterogeneidad de la enfermedad, etc.</p>	

MARS®: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento médico habitual o estándar; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; IHA: insuficiencia hepática aguda; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa; INR: Razón Internacional Normalizada/tiempo de protrombina; DI: disfunción del injerto DE: desviación estándar; NR: no responde, RP: respuesta parcial; R: respuesta; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
<p>Cita abreviada</p> <p>Gerth et al 2017 (43)</p> <p>Alemania</p>	<p>Diseño</p> <p>Casos-contrroles retrospectivo.</p> <p>Objetivos</p> <p>El estudio trata de identificar subgrupo de pacientes que se beneficiarían del tratamiento con MARS® e identificar la respuesta a predictores de la terapia. Generar hipótesis para una mejor gestión de las estrategias de tratamiento de pacientes con IHCA y reducir la tasa de mortalidad.</p> <p>Objetivo terapéutico es ganar tiempo hasta que se pueda realizar el trasplante o hasta que el hígado del paciente se regenere.</p> <p>Periodo de realización</p> <p>Dos fases: Análisis retrospectivo pacientes con enero 2009-julio 2015, Segundo repetir análisis con pacientes externos (independientes) del estudio RELIEF.</p>	<p>Número de participantes / grupo</p> <p>Fase primera: 101 pacientes (54 TME y 47 MARS®)</p> <p>Criterios de caso</p> <p>Pacientes con IHCA grado 1-3 y función pulmonar estable tratados con MARS®</p> <p>Características casos</p> <p>Edad media: 53.10 Sexo: masculino 40 (85.1 %), mujeres 7 (14.9 %) MELD: 29.19 Bilirrubina: 22.80 Creatinina: 1.91</p> <p>Criterios de controles</p> <p>Pacientes con IHCA grado 1-3 y función pulmonar estable tratados con TME</p> <p>Características controles</p> <p>Edad media: 53.67 Sexo: masculino 24 (44.4 %), mujeres 30 (55.5 %) MELD: 28.37 Bilirrubina: 19.49 Creatinina: 1.74</p>	<p>Resultados</p> <p><u>Diferencias entre grupos:</u> Pacientes MARS® mayor valor de bilirrubina (MARS® 22.8 mg/dL vs TME 19.49 mg/dL, $p = 0.004$) Pacientes MARS® mayor número de hombres (MARS® 85.1 % vs TME 44.4 %, $p < 0.0001$)</p> <p><u>Resultados</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con síndrome hepatorenal (13.6 % vs 42.1 %, $p = 0.04$), o MELD superior a 20 (7.3 % vs 29.3 %, $p = 0.008$), muestran mortalidad a corto plazo, día 14, menor en pacientes tratados con MARS®. • Mortalidad se redujo más en grupo MARS® en pacientes con fallo multiorgánico y IHCA grado >2 (9.5 % vs 50 %, $p = 0.004$) • Factores de riesgo independientes, muestran tasa mortalidad a los 14 días, encuentran beneficio independiente del tratamiento MARS® sobre mortalidad a corto plazo (HR 0.17; [IC 95 % (0.05-0.06)] $p = 0.006$). • Pacientes más graves mayor grado de beneficio en mortalidad a los 14 días • Tasa supervivencia a 28 días, no diferencias en pacientes grado 1, pacientes con grado >2, MARS® mejora mortalidad a 28 días, $p = 0.022$ • Variables significativas a los 14 días para mortalidad, pasaron al análisis de árbol de decisión, se identificaron 2 variables: grado IHCA 1 vs >2 y MARS® vs TME, dando distintos pronósticos de pacientes. • Predicción de mortalidad a 14 días: IHCA todos los grados (18/101, 17.8 %), IHCA grado 1 (5/58, 8.6 %), IHCA grado ≥2 (13/43, 30.2 %): MARS® (2/21 9.5 %) y TME (11/22, 50 %) 	<p>Conclusiones</p> <p>Los resultados sugieren que tratamiento con MARS® presenta beneficio en supervivencia a corto plazo en pacientes seleccionados con IHCA, y grado 2-3 de fallo multiorgánico, como puente a la recuperación de hígado o trasplante. Son necesarios más ECAs para analizar el papel de la terapia MARS® en pacientes con diferentes tipos de fallo orgánico</p> <p>Comentarios</p> <p>Limitaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asignación de MARS® no aleatoria • Muestra retrospectiva • Pacientes de cohortes con diferencias importantes • Necesarios nuevos estudios 	<p>Calidad de la evidencia</p> <p>Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
	<p>Factor de riesgo</p> <p>VARIABLES: bilirrubina, creatinina y mortalidad hasta el día 14.</p> <p>Supervivencia libre de trasplante hasta mortalidad a los 7, 14, 21 y 28 días</p> <p>Supervivencia general definida hasta la muerte por cualquier causa o el trasplante.</p>		<p>Comparación con pacientes estudio RELIEF (n = 156)</p> <p><u>Diferencia entre grupos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RELIEF menor nivel de hiperbilirrubinemia, mayores valores de creatinina, aumento de encefalopatía, INR >2-3 eliminados, grado IHCA hasta 4 <p><u>Resultados</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No diferencias en mortalidad de forma general • Diferencias NS mortalidad 14 día en función del grado IHCA, mayor grado mayor beneficio con MARS® • Pacientes grado IHCA <2, MARS® fue desfavorable sin significación • Estudio variables independientes mediante análisis árbol decisión, no diferencias entre variables <p>Resumen</p> <p>Terapia MARS® presenta reducción mortalidad a corto plazo, pero el efecto es temporal y se disminuye al suspender la terapia</p> <p>Seguridad: fue segura, pocos eventos adversos</p> <p>Pacientes bajo grado IHCA, poco benéfico con MARS®</p>		

MARS®: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento médico habitual o estándar; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa; INR: Razón Internacional Normalizada/tiempo de protrombina); MELD: Model for End-stage Liver Disease

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
<p>Cita abreviada Lexmond et al 2015 (45) Holanda</p>	<p>Diseño Caso-controles</p> <p>Objetivos Analizar la experiencia de 10 años en el tratamiento de pacientes pediátricos con IHA que esperan trasplante hepático y se someten a terapia de diálisis con MARS®</p> <p>Periodo de realización Pacientes recogidos entre 2002 y 2011</p> <p>Factor de riesgo Variables a estudio: Eficacia y seguridad</p>	<p>Número de participantes / grupo 52 niños, 35 (67 %) con IHA y 17 (33 %) con DI MARS® (n = 20, 38 %); No-MARS® (n = 32, 61 %)</p> <p>Criterios de caso y controles <u>Encefalopatía hepática</u> MARS®: grado III o IV (media 3.4) vs No-MARS®: grado I-II (media 2), p < 0.001 <u>Parámetros bioquímicos</u> • MARS® mayor nivel significativo de amoníaco sérico, y INR • MARS® mayor nivel, pero NS de bilirrubina sérica y creatinina</p> <p><u>Puntajes promedio</u> • MELD/PELD: MARS® vs No-MARS® (47 vs 38, p = 0.04) • Puntuación media de lesión hepática MARS® 568 vs No-MARS® 420, p = 0.005</p>	<p>Resultados <u>Efecto en encefalopatía hepática</u> • 6 pacientes (30 %) mejoría, • 5 pacientes (25 %) ningún cambio y • 9 niños (45 %) progresión a grado IV. <u>Parámetros bioquímicos</u> • MARS® disminución significativa en amoníaco absoluto tanto con filtro adulto como con filtro de niños • MARS® disminución, pero NS en ambos filtros en bilirrubina total, ácidos biliares, creatinina. • MARS® con filtro de adulto y con filtro de niño fueron capaces de eliminar toxinas unidas a la albúmina <u>Efectos secundarios del MARS®</u> • MARS® reducción significativa de recuentos de trombocitos • NS en INR ni antes ni después • 5 pacientes (25 %) MARS®, hemorragia grave, un paciente murió por la hemorragia • 5 pacientes No-MARS®, sufrieron hemorragia significativa, con dos muertes • Pacientes tratados con MARS® recibieron antes del trasplante mayor número significativo de transfusiones de trombocitos (MARS® 2 ± 0.4 vs No-MARS® 0.7 ± 0.2, p = 0.002), transfusiones de plasma fresco congelado (MARS® 3.4 ± 1 vs No-MARS® 1.7 ± 0.4, p = 0.09) • Resultados muestran perfil de seguridad de MARS® en niños similar a la de adultos</p>	<p>Conclusiones Diálisis con albumina se aplicó con éxito durante 10 años dando lugar a reducciones significativas de toxinas. Pacientes recibieron MARS® eran pacientes más graves que, sin embargo, mantuvieron cifras similares de supervivencia con pacientes de No-MARS®. Heterogeneidad de pacientes entre cohortes excluyó la posibilidad de comparaciones directas. Los datos sugieren que terapia MARS® no es perjudicial en pacientes pediátricos que esperan trasplante, sin embargo, los datos son todavía insuficientes para evaluar si sus beneficios potenciales justifican el alto coste del sistema. Son necesarios ECAs aleatorizados que comparen tratamiento con MARS® en niños para identificar los efectos potenciales y la supervivencia</p>	<p>Calidad de la evidencia Media</p>

Referencia	Estudio	Población	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
		<p>Características casos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 7.1 ± 5.6 (0-15) • Sexo: masculino 14 (70 %) • Pacientes menos de 90 días, 2 (10 %) <p>Características controles</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad media: 7.1 ± 5.6 (0-15) • Sexo: masculino 14 (70 %) • Pacientes menos de 90 días, 2 (10 %) 	<p><u>Resultados después de trasplante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuperación espontánea de función hepática (MARS® 1/20 vs No-MARS® 5/32, p = 0.39) • Total, de trasplantes 38 (73 %), (MARS® 80 % vs No-MARS® 69 %, p = 0.52) • Muertes: 2 de cada grupo por herniación cerebelos, 4 insuficiencia respiratoria • Supervivencia a 3 meses (MARS® 65 % vs No-MARS® 62 %) 	<p>Comentarios</p> <p>El estudio también realiza una revisión sistemática de la literatura para comparar con otras series.</p>	
<p>MARS®: <i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>; TME: tratamiento médico habitual o estándar; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; IHA: insuficiencia hepática aguda; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa; INR: Razón Internacional Normalizada/tiempo de protrombina; DI: disfunción del injerto DE: desviación estándar; MELD: <i>Model for End-stage Liver Disease</i>.</p>					

Estudios de costes: coste-utilidad

Referencia	Estudio	Análisis	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
<p>Cita abreviada</p> <p>Kantola et al 2010 (47)</p> <p>Finlandia</p>	<p>Tipo de evaluación</p> <p>Coste-utilidad</p> <p>Objetivos</p> <p>Determinar el coste-utilidad a corto plazo (3.5 años) del tratamiento con MARS® en pacientes con IHA vs TME</p> <p>Periodo de realización</p> <p>Grupo casos: mayo 2001-octubre 2005. Grupo controles: marzo 2000 hasta abril 2001</p> <p>Número de participantes / grupo</p> <p>Grupo casos: 90 pacientes con IHA tratados con MARS®, grupo control: 17 pacientes IHA tratados con TME</p> <p>Características de los participantes</p> <p>Control</p> <p>Edad: 45 (14-81) Sexo: hombres 37 (41 %), mujeres 53 (59 %) MELD-score: 31 (5-50) Pacientes trasplantados: 26 (29 %) Bilirrubina: 215 µmol/L (4-761) Creatinina: 75 µmol/L (35-1318)</p>	<p>Fuente de los datos de efectividad</p> <p>La efectividad se midió a medida que se ganaban AVAC en los pacientes tratados. La relación coste-efectividad incremental (ICER) se determinó dividiendo la diferencia de costes por la diferencia en AVAC. En ambos se descontó el 5 %</p> <p>Fuente de los datos de costes</p> <p>Base de datos clínica Ecomed</p> <p>Comparación</p> <p>TME + MARS® vs TME</p> <p>Punto de vista del análisis</p> <p>Perspectiva del proveedor de atención médica. Mediante modelo de decisión determinista</p> <p>Tasa descuento costes</p> <p>5 %</p> <p>Tasa descuento beneficios</p> <p>5 %</p>	<p>Costes/beneficios/ síntesis de costes y beneficios</p> <p>Supervivencia a los 3 años</p> <p><u>%pacientes trasplantados:</u> MARS® 29 % vs TME 47 %, p = 0.14</p> <p><u>% pacientes sobreviven a los 3 años total:</u> MARS® 78 % vs TME 41 %, p = 0.002</p> <p>Se observó beneficio de supervivencia con MARS® vs TME tanto en trasplantados (92 % vs 63 %, p = 0.072) y no trasplantados totales (72 % vs 22 %, p = 0.006).</p> <p>Costes</p> <p>Mayoría de costes se producen el primer año, durante el 2 y 3 año los costes fueron insignificantes. En todos los grupos los costes más altos se observaron en pacientes trasplantados. Costes médicos medios directos de la IH para todos los pacientes MARS® 79 745 € vs TME 105 820 €. Costes médicos medios directos de la IH en trasplantados vs no trasplantados con tratamiento con MARS® que sobreviven a los 3 años (trasplantados 210 012 € vs no trasplantados 47 224 €).</p> <p>Costes médicos medios directos de la IH en trasplantados vs no trasplantados con tratamiento con TME que sobreviven a los 3 años (trasplantados 170 578 € vs no trasplantados 77 162 €).</p> <p>Cuestionario de calidad de vida</p> <p>En todos los casos se producen puntuaciones mayores después del tratamiento que antes. Puntuaciones más altas en pacientes tratados con MARS® sin contraindicación de trasplante pero que no fueron trasplantados. Estos mismos pacientes presentaban mayor cantidad media de AVAC (2 a los 3 años de seguimiento).</p>	<p>Conclusiones</p> <p>El análisis coste-utilidad encontró que el tratamiento con MARS® es menos costoso y más efectivo en pacientes con IHA con un buen pronóstico que el TME solo. El análisis de sensibilidad probabilística muestra que la probabilidad de que MARS® sea rentable es mayor que la del TME solo</p> <p>Comentarios</p> <p>Limitaciones: estudio no aleatorizado, encuesta de calidad retrospectiva, grupos de MARS® y TME no comparables en probabilidad de trasplante.</p> <p>Los autores no informan del conflicto de interés</p>	<p>Calidad de la evidencia</p> <p>Media</p>

Referencia	Estudio	Análisis	Resultados	Conclusiones	Calidad de la evidencia
	<p><u>Casos</u> Edad: 42 (21-72) Sexo: hombres 7 (41 %), mujeres 10 (59 %) MELD-score: 30 (19-51) Pacientes trasplantados: 8 (47 %) Bilirrubina: 381 µmol/L (38-880) Creatinina: 78 µmol/L (38-275) NS entre los dos grupos. Solo la distribución etiológica: Casos (MARS®) mayoría (57 %) presentaban IHA por toxicidad conocida, mientras que control (TME) mayoría desconocida (65 %) (p = 0.002)</p>		<p>Análisis incremental Caso base: coste MARS® 93 214 € vs TME 104 142 €, incremental de coste 10 928 € en TME. MARS® menos costoso y más eficaz. Horizonte de 3 años: QALY MARS® 1.44 vs QALY TME 0.78. El número incremental de AVAC ganados por MARS® fue de 0.66</p> <p>Análisis de sensibilidad MARS® estrategia dominante en mayoría de análisis de sensibilidad en un solo sentido (ej: pacientes contraindicación trasplante, tasa de variación de supervivencia en pacientes tratados con trasplante o MARS® con contraindicación). MARS® también dominó en las variaciones de estimación de QALY y en el uso de tasas de descuento de 0 %, 3 % o 5 %. Análisis de sensibilidad unidireccional en el aumento de costes en pacientes tratados con MARS® y trasplante que sobreviven 3 años, se elimina el dominio de MARS® y se genera un ICER de 63 206 € por QALY ganado. IH de etiología desconocida mayor proporción en grupo control (p = 0.002), esto puede dar mayor trasplante, probabilidad de trasplante MARS® 0.36 vs TME 0.89. Variando probabilidad de trasplante en MARS®, ej 0.42 o más, el coste esperado es mayor que el grupo TME. Si probabilidad de trasplante se igualan al grupo TME (0.89), el ICER fue de 98 689 € por QALY ganado en el grupo MARS®. Coste-efectividad aceptabilidad MARS® vs TME se fija en umbrales de 50 000 € por AVAC, la probabilidad de que MARS® sea rentable es del 78 %, si el umbral está en 200 000 € por AVAC la probabilidad de rentabilidad es del 95 %</p>		

MARS®: *Molecular Adsorbent Recirculating System*; TME: tratamiento médico habitual o estándar; ECAs: ensayos clínicos aleatorizados; IHA: insuficiencia hepática aguda; IH: insuficiencia hepática; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa; DE: desviación estándar; MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.

Anexo C. Clasificación de la calidad de la evidencia

Puntuación del instrumento AMSTAR para revisiones sistemáticas (valoración mínima es 0 y la máxima 11) (26).

AMSTAR (Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews. Complementado con SIGN)	He et al 2015 (28)	Tsipotis et al 2015 (29)
1. ¿El diseño se proporcionó "a priori"?	No se puede responder	No se puede responder
2. ¿La selección de estudios y extracción de datos se realizó por pares?	Si	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Si	Si
4. ¿El tipo de publicación (por ej.: literatura gris) se empleó como criterio de inclusión?	SI	Si
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	No	No
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios?	Si	Si
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad de la evidencia de los estudios incluidos?	Si	Si
8. ¿Se empleó de manera adecuada la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones?	SI	Si
9. ¿Se emplearon métodos adecuados para el análisis agregado de los hallazgos de los estudios?	SI	Si
10. ¿Se valoró la probabilidad de sesgo de publicación?	SI	Si
11. ¿Se declaró la existencia de conflicto de interés?	Si	Si
Puntuación AMSTAR	9/11	9/11

Herramienta ACROBAT-NRSI de evaluación del riesgo de sesgo de estudios observacionales de la Cochrane (26).

Limitación	Justificación
En los criterios de inclusión (Sesgo de selección)	Elección inadecuada de participantes en estudios de casos y controles Selección de participantes expuestos y no expuestos de diferentes poblaciones en estudios de cohortes Selección de participantes seleccionados en estudios observacionales no controlados
En la medida de los resultados (Sesgo de detección)	Errores sistemáticos en la medida de resultados (como sesgo de memoria en los estudios de casos y controles) Errores sistemáticos en el seguimiento de los desenlaces de interés en la población expuesta y no expuesta en los estudios de cohortes Errores sistemáticos en el momento temporal en el que se establece la presencia del desenlace de interés
En el control de los factores de confusión (Sesgo de confusión)	Errores sistemáticos en la medida de los factores pronóstico Errores sistemáticos en el ajuste del análisis estadístico de los factores pronóstico
En el seguimiento de los pacientes o su duración (Sesgo de desgaste)	Errores sistemáticos en el tiempo de seguimiento de los participantes expuestos y no expuestos Errores sistemáticos en el número de pérdidas (gran número de pérdidas o bien estas son diferenciales entre los dos grupos del estudio)

Lista de verificación del instrumento para la evaluación de la calidad de los análisis económicos en ETS (26).

Kantola et al (47)	Si	No	En parte	NP
Pregunta de investigación y objetivos del estudio				
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?			X	
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos población (edad, sexo, grado de severidad y niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	X			
Perspectiva				
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?		X		
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?		X		

Kantola et al (47)	Si	No	En parte	NP
Opciones a comparar				
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	X			
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?			X	
Tipo de evaluación				
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	X			
Datos de eficacia/efectividad				
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia y/o efectividad?	X			
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	X			
Medidas de resultado				
10. ¿Las medidas de resultado seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	X			
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	X			
Utilización de recursos y costes				
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	X			
13. ¿Se han separado y se detalla de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?			X	
Horizonte temporal de los costes y beneficios				
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	X			
Modelización				
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?				X
Descuentos para coste y beneficios				
16. ¿Se descuentan los coste y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	X			
Variabilidad e incertidumbre				
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	X			
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	X			

Kantola et al (47)	Si	No	En parte	NP
Equidad				
19. En el caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma desagregada disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?				X
Transferibilidad de resultados				
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?			X	
Presentación de resultados				
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	X			
Limitaciones del trabajo				
22: ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	X			
Conclusiones				
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden de los resultados obtenidos?	X			
Conflicto de interés				
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	X			
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflicto de interés?		X		
NP: no procede				

Anexo D. Artículos excluidos

Cita	Causa de exclusión
Lee KCL, Stadlbauer V, Jalan R. Extracorporeal liver support devices for listed patients. <i>Liver Transplantation</i> . 2016;22(6):839-48.	Revisión no sistemática
Li H, Chen HSH, Nyberg SL. Extracorporeal Liver Support and Liver Transplant for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. <i>Seminars in liver disease</i> . 2016;36(2):153-60.	Revisión no sistemática
Hagerman A, Karam O. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARSTM) in pediatric intensive care unit. [French]. <i>Reanimation</i> . 2016;25(2):239-45.	Revisión no sistemática
Maiwall R, Maras JS, Nayak SL, Sarin SK. Liver dialysis in acute-on-chronic liver failure: current and future perspectives. <i>Hepatology</i> . 2014;58(2):505-13.	Revisión no sistemática
Faybik P, Krenn CG. Extracorporeal liver support. Current opinion in critical care. 2013;19(2):149-53.	Revisión no sistemática
Schaefer B, Schmitt CP. The role of molecular adsorbent recirculating system dialysis for extracorporeal liver support in children. <i>Pediatric nephrology (Berlin, Germany)</i> . 2013;28(9):1763-9.	Revisión no sistemática
Jain V, Dhawan A. Extracorporeal Liver Support Systems in Paediatric Liver Failure. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> . 2017;64(6):855-63.	Revisión no sistemática
Karvellas CJ, Subramanian RM. Current Evidence for Extracorporeal Liver Support Systems in Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure. <i>Critical care clinics</i> . 2016;32(3):439-51.	Revisión no sistemática
Sponholz C, Matthes K, Rupp D, Backaus W, Klammt S, Karaliova D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure--a prospective, randomised crossover study. <i>Critical care (London, England)</i> . 2016 Jan 4;20:2.	ECA de no inferioridad. No aporta resultados de las variables establecidas en los objetivos
Lebherz-Eichinger D, Schwarzer R, Motal MC, Klaus DA, Mangold A, Ankersmit HJ, et al. Liver transplantation reverses hypergammaglobulinemia in patients with chronic hepatic failure. <i>Biochemia medica</i> . 2015;25(2):252-61.	Estudio comparativo, no aporta resultados de las variables establecidas en los objetivos
Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. <i>Hepatology (Baltimore, Md)</i> . 2013;57(3):1153-62.	Estudio comparativo. Incluido en metanálisis de He et al (28)
Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: A randomized, controlled trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2013;159(8):522-31.	ECA, estudio incluido en metanálisis de He et al (28) y Tsiptis et al (29)

Cita	Causa de exclusión
<p>Hanish SI, Stein DM, Scalea JR, Essien E-O, Thurman P, Hutson WR, et al. Molecular adsorbent recirculating system effectively replaces hepatic function in severe acute liver failure. <i>Annals of surgery</i>. 2017;266(4):677-84.</p>	<p>No comparativo</p>
<p>Donati G, La Manna G, Cianciolo G, Grandinetti V, Carretta E, Cappuccilli M, et al. Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up. <i>Artif Organs</i>. 2014;38(2):125-34.</p>	<p>Series observacionales no comparativas</p>
<p>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. <i>Exp Ther Med</i>. 2013;6(4):929-36.</p>	<p>Metanálisis, evaluaron los sistemas de soporte hepático artificial y los sistemas de soporte hepático bioartificial, pero no ofrece resultados por cada tipo de sistema</p>

