

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Meta-análisis de datos individuales de las variables predictoras del riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada tratados mediante diálisis de albúmina

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

María del Carmen Olmedo Lucerón

DIRECTOR

Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Doctorado en Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Meta-análisis de datos individuales de las variables predictoras del riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada tratados mediante diálisis de albúmina

TESIS DOCTORAL DE

María del Carmen Olmedo Lucerón

DIRIGIDA POR

Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2017

“El conocimiento no es una vasija que se llena, sino un fuego que se enciende”.

Plutarco

“El hombre nunca sabe de lo que es capaz hasta que lo intenta.”

C. Dickens

“Agradece a la llama su luz, pero no olvides el pie del candil que paciente la sostiene.”

R. Tagore

A mis padres

A mi tutor

ACRÓNIMOS

ACLF	<i>Acute-on Chronic Liver Failure</i>
ALF	<i>Acute Liver Failure</i>
CANONIC	<i>Acute-on Chronic Liver Failure in Cirrhosis Disease</i>
CASPe	<i>Critical Appraisal Skills Programme (español)</i>
CLIF-SOFA	<i>Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assesment</i>
CLIFC-OFs	<i>Chronic Liver Failure Consortium-Organ Failure score</i>
CLIFC-ACLF	<i>Chronic Liver Failure Consortium- Acute-on Chronic Liver Failure</i>
CLIFC ADs	<i>CLIF Consortium Acute Decompensation score</i>
EA	Efectos adversos
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EASL-CLIF	<i>European Association for the Study of the Liver-Chronic Liver Failure</i>
EA	Encefalopatía Hepática
ELAD	<i>Extracorporeal Liver Assist Device</i>
FHF	Fallo Hepático Fulminante
FPAD	<i>Fractioned Plasma Separation Adsorption and Dialysis System</i>
IC	Intervalo de confianza
IHCA	Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
MA	Meta-análisis
MARS	<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>
MDPI	Meta-análisis de datos de pacientes individuales
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAM	Presión Arterial Media
PIRO	<i>Predisposition-Injury-Response-Organs</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis</i>
QUORUM	<i>Quality Report of Meta-analysis</i>

RS	Revisión Sistemática (Rev. Sist)
SHA	Soporte Hepático Artificial
SHR	Síndrome hepatorenal
TIPS	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>
TME	Tratamiento Médico Estándar
WOS	<i>Web of Science</i>

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	9
1. Fracaso hepático: fallo hepático fulminante (FHF) e insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA).....	10
1.1 Fallo hepático agudo o fulminante	10
1.2 Insuficiencia hepática crónica agudizada.....	13
2. Los métodos de soporte hepático artificial (SHA) como alternativa de tratamiento en el fracaso hepático	18
2.1 Sistemas bioartificiales.....	19
2.2 Sistemas artificiales.....	19
2.2.1 El sistema Prometheus	20
3. El sistema de diálisis con albúmina MARS	22
4. El meta-análisis convencional y de datos individuales como herramienta metodológica para la evaluación del sistema MARS en la IHCA	25
4.1 Principales herramientas metodológicas utilizadas hasta el momento para evaluar el sistema MARS como alternativa terapéutica en la IHCA y sus limitaciones	26
4.2 El meta-análisis convencional.....	27
4.3 El meta-análisis de datos de pacientes individuales (MDPI)	30
4.3.1 Ventajas y limitaciones.....	30
4.3.2 Impacto traslacional del MDPI.....	31
4.3.3 Consideraciones metodológicas	32
4.4 El meta-análisis en el ámbito de la Hepatología.....	35
II. JUSTIFICACIÓN	37
III. HIPÓTESIS	40
IV. OBJETIVOS	42
V. MATERIAL Y MÉTODOS	44
1. Revisión sistemática.....	45
1.1 Protocolo de estudio.....	45
1.2 Identificación de la literatura relevante.....	48
1.3 Criterios de selección.....	49
1.4 Extracción de datos.....	50
1.5 Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados	51
1.6 Selección de artículos para meta-análisis.....	51
1.7 Características de los estudios seleccionados para el meta-análisis	54
2. Meta-análisis convencional	61
2.1 Medidas de efecto y métodos de combinación de los resultados: tipos, métodos estadísticos empleados e intervalos de confianza.....	61
2.2 Análisis de heterogeneidad	61
2.3 Análisis de sensibilidad y subgrupos planificados <i>a priori</i>	62

2.4 El sesgo de publicación.....	63
2.5 Programa informático.....	64
3. Meta-análisis de datos individuales.....	64
3.1 Obtención y validación de datos.....	64
3.2 Análisis de los datos.....	66
3.3 Programa informático.....	69
VI. RESULTADOS.....	70
1. Revisión sistemática.....	71
1.1 Características de los pacientes: población e intervención.....	72
1.2 Supervivencia.....	72
1.3 Encefalopatía hepática.....	73
1.4 Función renal.....	73
1.5 Valores hemodinámicos: presión arterial y otros.....	73
1.6 Parámetros bioquímicos: bilirrubina y otros.....	74
1.7 Seguridad.....	74
2. Meta-análisis convencional.....	75
2.1 Eficacia en variables intermedias y en supervivencia.....	75
2.2 Análisis de sensibilidad y de subgrupos.....	78
2.3 Sesgo de publicación.....	78
3. Meta-análisis de datos de pacientes individuales.....	79
3.1 EFECTO DEL TRATAMIENTO EN VARIABLES INTERMEDIAS.....	79
3.1.1 Según el grupo de tratamiento: MARS vs TME.....	79
3.1.2 Según la intensidad de tratamiento.....	85
3.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA.....	91
3.2.1 Supervivencia global por tipo de tratamiento.....	91
3.2.2 Supervivencia por intensidad de tratamiento MARS.....	91
3.2.3 Supervivencia según tipo e intensidad de tratamiento en función de la clasificación del <i>CLIF consortium</i>	93
3.2.4 Variables predictivas de riesgo de muerte: modelo univariante.....	95
3.2.5 Variables predictivas de riesgo de muerte: modelo multivariante.....	95
3.3 ANÁLISIS DE SEGURIDAD.....	96
VII. DISCUSIÓN.....	98
1. Resultados más relevantes.....	99
1.1 Efectos del tratamiento con MARS en variables intermedias de relevancia clínica en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada.....	99
1.2 Efecto de la terapia con MARS en la supervivencia de los pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada y subgrupos que pudieran obtener más beneficios.....	102
1.3 Potenciales ventajas del meta-análisis de datos individuales frente al meta-análisis convencional como herramienta de síntesis de la evidencia científica.....	106

2. Limitaciones.....	109
3. Impacto en la práctica clínica.....	110
4. Perspectivas de futuro.....	110
VIII. CONCLUSIONES	113
IX. SUMMARY	115
X. ANEXO.....	127
XI. BIBLIOGRAFÍA	132

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Fracaso hepático: fallo hepático fulminante (FHF) e insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA)

La insuficiencia hepática es una complicación frecuente y grave de la enfermedad hepática avanzada tanto aguda como crónica. Desafortunadamente, no existe un tratamiento específico de esta situación más allá de las medidas de soporte generales que, por otra parte, han cambiado poco en las últimas décadas.

El fallo hepático puede ocurrir en personas sin enfermedad hepática previa (fallo hepático agudo o fulminante –“*acute liver failure*”-) o en pacientes con enfermedad hepática crónica que sufren una descompensación aguda (insuficiencia hepática crónica agudizada –“*acute-on-chronic liver failure*” o *ACLF*-).

En ambos casos, la súbita alteración de la función hepática metabólica, de excreción y detoxificación conduce a manifestaciones clínicas como encefalopatía, ictericia, alteraciones de la coagulación, aumento de la susceptibilidad a infecciones, inestabilidad hemodinámica, síndrome hepatorenal y eventualmente fallo multiorgánico.

A pesar de las mejoras en el proceso clínico, esta entidad tiene una elevada mortalidad (1). El único tratamiento que mejora importantemente la supervivencia es el trasplante hepático, si bien la escasez de donantes o las contraindicaciones al mismo hacen que no se pueda aplicar a todos los pacientes (2).

1.1 Fallo hepático agudo o fulminante

El fallo hepático agudo o fulminante, también denominado hepatitis fulminante o insuficiencia hepática aguda grave, es un cuadro poco frecuente y extremadamente grave que se caracteriza por la presencia de encefalopatía hepática y disminución del tiempo de protrombina en pacientes sin enfermedad hepática previa conocida (3) (4).

En cuanto a su incidencia, se trata de una enfermedad rara pero potencialmente mortal, con una incidencia de menos de 10 casos por millón de habitantes por año en países desarrollados (5).

Su etiología (6) varía según las zonas geográficas y tiene diferente mortalidad también según la causa. En nuestro medio, la causa más frecuente se desconoce en un tercio de los pacientes, seguida de la infección por el virus de la hepatitis B. Otras causas posibles son las reacciones a fármacos u otros tóxicos o las enfermedades vasculares hepáticas, entre otras.

Dependiendo del intervalo entre los primeros síntomas y la aparición de la encefalopatía hepática se puede clasificar en fallo hepático hiperagudo (1 semana), agudo (2-4 semanas) o subagudo (5-12 semanas) y fulminante (2 semanas) o subfulminante (2 a 8 semanas) (7), lo cual puede ayudar a identificar potenciales complicaciones y el pronóstico del paciente. Independientemente de la clasificación, el paciente desarrolla con distinta rapidez encefalopatía progresiva y disfunción multiorgánica como alteraciones hemodinámicas, coagulopatía, fracaso renal agudo e insuficiencia respiratoria, alteraciones metabólicas graves y edema cerebral que pueden conducir a la muerte cerebral (8).

A partir de la definición establecida, los 3 criterios diagnósticos a tener en cuenta son enfermedad aguda cuyo inicio ocurre dentro de las primeras ocho semanas de manifestación de la enfermedad, razón de protrombina inferior al 40% y signos de encefalopatía hepática de cualquier grado (9).

El pronóstico de estos pacientes depende de factores como la edad, la etiología, el grado de encefalopatía y el curso o la presencia de complicaciones graves (10). Las complicaciones más habituales son el edema cerebral con o sin hipertensión intracraneal, las infecciones, la insuficiencia renal y las complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, los pacientes que consiguen recuperarse de este cuadro no sufren habitualmente secuelas hepáticas o extrahepáticas (11).

El tratamiento convencional consta de varios pilares (12) (13):

*Medidas generales: Es frecuente la necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos por la frecuencia, rapidez y gravedad de las complicaciones extrahepáticas, adoptándose todos los procedimientos de control y tratamiento de pacientes críticos (14).

*Detección control y tratamiento de las complicaciones extrahepáticas: principalmente mediante sedación, ventilación mecánica protectora, tratamiento con sustancias hiperosmolares e inducción de hipotermia en el edema cerebral agudo y de la hipertensión intracraneal, tratamiento de infecciones bacterianas y fúngicas e inicio temprano en caso de sospecha, medidas de depuración extrarrenal en la insuficiencia renal, control y corrección de los trastornos hemodinámicos y de las alteraciones hidroelectrolíticas y de la glucemia, entre otras.

*Medidas terapéuticas específicas: estas medidas sólo son posibles en aquellos casos en los que existe alguna posibilidad de tratamiento etiológico (por ejemplo, la intoxicación por *A. Phalloides*).

Por último, hay que detenerse en la importancia del trasplante hepático en el FHF (15), ya que la mortalidad supera el 75% si solo se aplican las medidas ya mencionadas, mientras que con el trasplante hepático se consigue una supervivencia cercana al 80% en pacientes con factores de mal pronóstico (16). Por ello, la sospecha diagnóstica de FHF, aún sin signos de gravedad, supone la indicación de traslado del paciente a un centro con un programa de trasplante hepático (17) y, eventualmente, la realización del procedimiento en aquellos pacientes que tengan pocas posibilidades de recuperación espontánea (18). Los criterios de indicación de trasplante urgente más utilizados son los del *King's College Hospital* de Londres que distingue criterios para evaluar el FHF causado por paracetamol u otras causas (7). Por tanto, debido a su urgencia y gravedad, este tipo de insuficiencia hepática es la que más suele acceder a este tratamiento al existir en nuestro medio un sistema de priorización absoluta para casos urgentes (17).

En cuanto a otras alternativas de tratamiento, hay que tener en cuenta que la espera para un trasplante hepático en estos casos no supera en nuestro medio las 24-36 horas, por lo que queda muy poco margen para el desarrollo de estudios de eficacia de técnicas que sirvan de puente al trasplante en este tipo de pacientes. Por otro lado, no todo paciente con FHF tiene indicaciones de trasplante (19), bien por el buen pronóstico con las medidas generales o por estar contraindicado (enfermedades graves previas, edad avanzada, complicaciones extrahepáticas, etc.). Sin embargo, el trasplante no es la solución óptima por la morbilidad inherente (inmunosupresión, complicaciones metabólicas), especialmente significativa en pacientes jóvenes. En estos pacientes se ha sugerido la posible utilización de tratamientos alternativos como son el trasplante auxiliar (20), de donante vivo o de hepatocitos aislados, y los sistemas de soporte hepático bioartificial o artificial. Sin embargo, estas técnicas han

sido evaluadas en pocos pacientes y en centros especializados. La más atractiva de estas aproximaciones es el tratamiento mediante dispositivos de soporte hepático artificial cuyos resultados más recientes son, sin embargo, no demasiado alentadores (21).

1.2 Insuficiencia hepática crónica agudizada

Se trata de un término relativamente reciente, con una definición abierta aún poco clara y consensuada, que pretende describir el deterioro agudo y grave de la función hepática en un paciente con una hepatopatía crónica previa –“*acute-on-chronic liver failure (ACLF)*” (22, 23).

Diversos autores coinciden en que tiene que haber cirrosis hepática conocida o diagnosticada simultáneamente, si bien algunas veces se incluyen pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave sin confirmación histológica de cirrosis. También hay cierto consenso en que debe existir un evento desencadenante, descartándose por tanto las etapas terminales en la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, no existe consenso sobre el periodo previo en que ha tenido lugar el acontecimiento precipitante (2-4 semanas) para considerar su relación o no con la enfermedad. La consideración de la gravedad del cuadro se suele hacer mediante criterios clínicos (síndrome hepatorenal tipo I-II, encefalopatía hepática de grado II o superior, fracaso orgánico) o clasificaciones pronósticas como la puntuación SOFA (“*Sequential Organ Failure Assessment*”), APACHE II (“*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*”) o, sobre todo, la puntuación MELD (“*Model for End-stage Liver Disease*”), a partir de la creatinina, bilirrubina sérica y el tiempo de protrombina, y que también ha sido utilizado como criterio de asignación de hígados para trasplante (8, 24).

Así, las dos definiciones de consenso más utilizadas son:

* *Asia-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)* en 2009: “Insuficiencia hepática aguda que se manifiesta como ictericia y coagulopatía, complicada dentro de las 4 primeras semanas por ascitis y/o encefalopatía en un paciente con enfermedad hepática previa diagnosticada o no”.

* *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)* y la *European Association for the Study of the Liver (EASL)* en 2011: “Deterioro agudo de la enfermedad hepática previa, habitualmente relacionada con un evento precipitante y

asociada con un aumento de la mortalidad en los 3 meses siguientes debido a fallo multiorgánico”.

Pero, recientemente, el *EASL-Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium* ha llevado a cabo el proyecto EASL-CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis, denominado **CANONIC**. Se trata de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, cuyo objetivo fue definir de forma más clara la IHCA. El estudio *CANONIC* estableció una definición de fallo orgánico (renal, cerebral, hepático, respiratorio y de la coagulación) a partir de la modificación de la puntuación SOFA (*CLIF-SOFA*), que es la que se utilizará en esta tesis, y que clasifica a la IHCA en 4 estadios de gravedad (Tabla 1): No IHCA o No ACLF, Grado 1, Grado 2 y Grado 3 (25).

Fallo hepático: nivel de bilirrubina sérica ≥ 12.0 mg/dL

Fallo renal: nivel de creatinina sérica ≥ 2.0 mg/dL o el uso de terapia renal sustitutiva

Fallo cerebral: EH grado III o IV según la clasificación West Haven

Fallo de coagulación: INR > 2.5 y/o recuento plaquetario de $20 \times 10^9/L$

Fallo circulatorio: uso de dopamina, dobutamina o terlipresina

Fallo respiratorio: $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ o una $SpO_2/FiO_2 \leq 200$

Criterios diagnósticos y grado de insuficiencia hepática crónica agudizada:

- **No ACLF** \rightarrow 3 subgrupos de pacientes:
 - (1) sin fallo orgánico
 - (2) sólo un fracaso orgánico (no el riñón), la creatinina < 1.5 mg/dL y sin EH
 - (3) pacientes sólo con fallo cerebral y creatinina sérica < 1.5 mg/dL
- **ACLF grado 1** \rightarrow 3 subgrupos de pacientes:
 - (1) sólo fallo renal
 - (2) sólo fallo hepático de coagulación, sistema circulatorio o respiratorio, creatinina sérica entre 1.5 y 1.9 mg/dL y/o EH leve o moderada
 - (3) sólo fallo cerebral con creatinina sérica entre 1.5 y 1.9 mg/dL
- **ACLF grado 2** \rightarrow Pacientes con fallo en 2 órganos
- **ACLF grado 3** \rightarrow Pacientes con fallo en 3 órganos o más

Tabla 1. Definición de Fallo Orgánico usando el CLIF SOFA score del EASL-CLIF Consortium (2013)

Además del establecimiento de una nueva definición, el estudio *CANONIC* ha demostrado que la IHCA se puede considerar como una entidad propia basándose en los criterios mencionados, los eventos precipitantes y sobre todo la importancia patogénica de la inflamación sistémica asociadas; por otra parte el estudio refleja la trascendencia epidemiológica como pone de manifiesto su elevada prevalencia y mortalidad, esta última 15 veces superior a la observada en los pacientes con descompensación aguda. En la Figura 1 se puede observar la rápida evolución del fracaso multiorgánico y su impacto en la mortalidad en función de los 4 estadios de gravedad según la clasificación *CLIF-SOFA*:

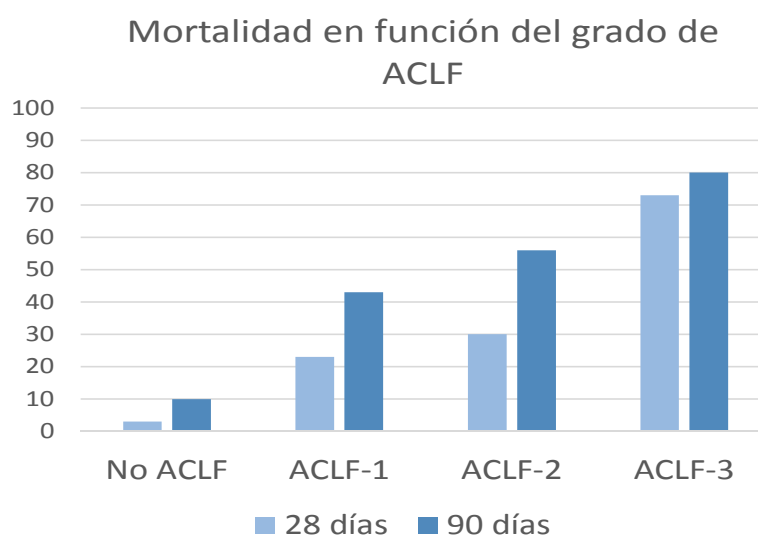


Figura 1. Mortalidad en la IHCA en función del grado de ACLF según los criterios CLIF-SOFA (a los 28 y 90 días).

Posteriormente, esta escala fue simplificada en la *CLIFC-OFs* (*CLIF Consortium Organ Failure score*) y por último se mejoró su capacidad predictiva al incorporar la edad y los leucocitos, denominándose ésta última *CLIFC-ACLF* (*CLIF Consortium-Acute on Chronic Liver Failure*) (26). Recientemente, este consorcio ha publicado una nueva escala validada llamada *CLIF-C ADs* (*CLIF Consortium Acute Decompensation score*) con el objetivo de determinar el pronóstico en pacientes hospitalizados con descompensación aguda de cirrosis pero sin IHCA (27).

En cuanto a incidencia, prevalencia y mortalidad de esta entidad, se estima que las enfermedades hepáticas crónicas en conjunto afectan a un 10% de la población mundial. Aproximadamente un 40% de los pacientes con cirrosis avanzada desarrollarán IHCA en los siguientes 5 años, alcanzándose más de un 50% de

mortalidad en los siguientes 3-6 meses. Es importante destacar que la infección bacteriana es la causa más frecuente de mortalidad en la IHCA (28, 29).

La base fisiopatológica más defendida gira en torno al concepto denominado PIRO, en el que la *Predisposition* indica la gravedad de la enfermedad hepática subyacente, *Injury* se refiere al evento agudo desencadenante, *Response* sería la respuesta a este evento que determina la gravedad de la inflamación, la desregulación inmune y el riesgo de infección/traslocación bacteriana y, finalmente, *Organs* sería la extensión del fracaso a diferentes órganos (30). Este concepto enlaza con la denominada “teoría tóxica” según la cual el daño agudo hepático liberaría gran cantidad de sustancias tóxicas que desencadenarían a su vez mayor daño celular con necrosis y apoptosis de células hepáticas, liberación de más componentes tóxicos y, finalmente, disfunción orgánica.

La gravedad (valorada por índices como el Child-Pugh o MELD) y la etiología de la enfermedad hepática crónica subyacente juegan un papel fundamental en la predisposición del paciente a desarrollar una IHCA. La etiología es diferente entre los países orientales y occidentales. En nuestro medio, la enfermedad crónica mayoritaria es una cirrosis compensada de etiología alcohólica en un 50-70% de los casos y viral en un 10-30% de los casos. Otras entidades sobre las que se asienta la IHCA son los síndromes hepáticos metabólicos y colestásicos o las hepatitis crónicas.

Los eventos precipitantes pueden ser hepáticos o extrahepáticos, y también varían dependiendo de la población y localización geográfica. Siendo los más habituales las infecciones, reactivación o coinfección con hepatitis B, consumo de alcohol, tóxicos, hemorragia gastrointestinal, cirugía, isquemia o trombosis portal entre los primeros, y los traumatismos, cirugía, infecciones o hemorragias digestivas entre los segundos. Es importante resaltar que en un 40% de los casos no se identifica el evento precipitante (31).

Con respecto a las principales manifestaciones clínicas y modificaciones de parámetros clínico/hemodinámicos, de manera global, la respuesta inflamatoria desencadenada y la alteración inmunológica asociada conducen a deterioro de la función hepática y fallo de múltiples órganos. La *disfunción hepática* se manifiesta fundamentalmente por la hiperbilirrubinemia, la ictericia y la ascitis. Además la presión portal se encuentra mucho más elevada que en la cirrosis descompensada y las pruebas de coagulación se encuentran alteradas. El siguiente órgano que se ve más afectado es el riñón. El *fallo renal* puede ser de varios tipos: síndrome hepatorenal de tipo 1 (80% de mortalidad en las primeras 2 semanas) o 2 (de evolución más

insidiosa), enfermedad parenquimatosa y fracaso renal agudo secundario a hipovolemia, fármacos o infección. La *disfunción cerebral* es habitual en la IHCA como precipitante o consecuencia de la misma, siendo la encefalopatía hepática la principal manifestación, pudiendo producirse además aumento de la presión intracraneal. La disfunción cardiovascular puede manifestarse como shock cardiogénico y, a diferencia de la cirrosis descompensada, puede disminuir el gasto cardíaco. Las *complicaciones respiratorias* suelen ser la insuficiencia respiratoria aguda, y otras complicaciones derivadas de la cirrosis (4).

Existen dos enfoques distintos en cuanto a marcadores pronósticos, uno que evalúa la gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh/MELD) y otro que evalúa la intensidad del fallo de varios órganos (SOFA/APACHE/CLIF-SOFA) (32), ambos con limitaciones. Establecer indicadores pronósticos es especialmente difícil en esta entidad, además de por la indefinición ya mencionada, porque coinciden dos eventos (agudo y crónico) que condicionan de manera diferente el pronóstico. No obstante, la edad, la bilirrubina total, el índice MELD/CLIF-SOFA y el INR son los parámetros más frecuentemente involucrados en los diferentes modelos pronósticos (33), entre ellos el ya mencionado a partir del proyecto CANONIC.

Los objetivos del tratamiento convencional son prevenir un mayor deterioro de la función hepática, revertir los factores precipitantes y establecer medidas de soporte para la disfunción de los demás órganos afectados. Se requieren medidas generales como la monitorización estrecha de constantes vitales, analítica y control del aporte hidroelectrolítico, en muchas ocasiones en unidades de críticos. También es especialmente útil el tratamiento específico con vasoconstrictores y albúmina como puente a un posible trasplante hepático en el síndrome hepatorenal, paracentesis en la ascitis, disacáridos y antibióticos no absorbibles en la encefalopatía hepática, o cobertura antibiótica de amplio espectro en la sospecha de infección. Hay que tener en cuenta que el deterioro agudo en la IHCA es potencialmente reversible, pero no la enfermedad hepática crónica subyacente (34).

El *trasplante hepático* en la IHCA es una alternativa en pacientes concretos con muy buenos resultados en cuanto a supervivencia y mejora en la calidad de vida en los escasos datos publicados hasta la fecha. El uso del índice MELD en Europa ha servido para seleccionar aquellos candidatos a trasplante que previsiblemente evolucionarían más rápidamente a un fallo multiorgánico (y por tanto, aquellos que se podrían beneficiar también de sistemas de soporte artificial como puente al trasplante). Sin embargo, menos del 25% de los pacientes pueden ser tratados con trasplante

hepático por la escasez de donantes, y cerca de la mitad fallecen en espera del órgano, además de que no están claramente definidos el momento, la indicación y la priorización del mismo en estos pacientes (35).

Además del trasplante hepático se han desarrollado otras alternativas de tratamiento. Principalmente, el desarrollo y utilización de los sistemas de soporte hepático artificial ha cobrado una especial importancia, dada la potencial reversibilidad del evento agudo en la IHCA y el difícil acceso al trasplante hepático en estos pacientes.

En resumen, la variabilidad en las definiciones de esta entidad unida a las diferencias en el pronóstico, debidas a la causa subyacente y a la definición de evento agudo, hacen compleja la comparación de los estudios desarrollados al respecto y la obtención de información consistente en la que basar las intervenciones, si bien *los sistemas de soporte hepático artificial se muestran como la mejor alternativa potencial en los pacientes que no pueden optar al trasplante hepático o como puente al mismo.*

2. Los métodos de soporte hepático artificial (SHA) como alternativa de tratamiento en el fracaso hepático

El coste, la escasez de donantes, las contraindicaciones del trasplante hepático y su alta mortalidad en pacientes críticos han obligado, como se comentó previamente, a buscar alternativas terapéuticas que permitan recuperar las funciones de síntesis y depuración del hígado o que sirvan de puente al trasplante (36).

Así, en las últimas décadas se han desarrollado distintos sistemas de soporte hepático artificial. Idealmente, estos sistemas deberían proporcionar funciones de detoxificación así como restablecer la función de síntesis y de regulación homeostática durante la insuficiencia hepática, eliminar o reducir la producción de citoquinas proinflamatorias para corregir la respuesta inflamatoria sistémica de la insuficiencia hepática y estimular la regeneración del hígado lesionado y aumentar la probabilidad de recuperación espontánea (37). Los sistemas desarrollados hasta el momento son fundamentalmente de dos tipos: los sistemas biológicos de depuración extracorpórea que contienen células hepáticas funcionantes, y los sistemas no biológicos o artificiales, que incorporan a técnicas convencionales de hemodiálisis, hemofiltración y hemoperfusión para la depuración de toxinas no unidas a proteínas, la utilización de la albúmina en los sistemas de diálisis como estrategia para eliminar productos tóxicos ligados a proteínas.

2.1 Sistemas bioartificiales

También llamados “hígados bioartificiales”. Tienen la ventaja de que pretenden sustituir todas las funciones del hígado sano. Incorporan al sistema biorreactores con células hepáticas humanas, vivas o activas, de órganos no candidatos a trasplante o células hepáticas porcinas. Entre los más conocidos está el sistema bioartificial ELAD (*Extracorporeal Liver Assist Device*) que utiliza líneas celulares C3A de hepatoblastoma humano, y el sistema *Hepat-assist*, también considerado “híbrido”, y que utiliza hepatocitos porcinos.

Estos sistemas se han utilizado fundamentalmente en el FHF (por tanto sin hepatopatía previa); sin embargo, son métodos muy costosos y difíciles de implementar por la dificultad en la generación de la cantidad necesaria de células, así como por su corta supervivencia dentro de los biorreactores. Por otra parte, pueden conllevar importantes efectos adversos como el riesgo de transmisión de zoonosis cuando la fuente celular no es humana, el desarrollo de tumores o las reacciones alógenas. Varios estudios han evaluado estos sistemas, y a pesar de que en algún caso se ha demostrado seguridad y mejora de la supervivencia, los estudios son escasos y con importantes limitaciones metodológicas como el pequeño tamaño muestral o la heterogeneidad de los pacientes (38-40).

La repoblación de órganos decelularizados, la biofabricación de órganos completamente nuevos mediante técnicas de impresión 3D o la organogénesis inducida pueden ser técnicas de bioingeniería que se desarrollen en un futuro, pero que aún están en fase de experimentación preclínica (41).

2.2 Sistemas artificiales

A diferencia de los anteriores, estos dispositivos no tienen material celular (“*non-cell artificial liver support*”). Los sistemas artificiales pretenden retirar del organismo componentes tóxicos del metabolismo hepático y también renal, que potencialmente causarían daño celular con necrosis y apoptosis de células hepáticas, liberación de más sustancias tóxicas, y finalmente, fallo multiorgánico. Para conseguir este objetivo utilizan distintas membranas y adsorbentes.

Las bases fisiopatológicas de estos sistemas residen en que la mayoría de los componentes tóxicos que se producen en la insuficiencia hepática aguda circulan unidos a la albúmina, por lo que sistemas basados en la eliminación de sustancias

hidrosolubles tienen una baja eficacia, ya que hay que eliminar sustancias hidrosolubles y también las unidas a proteínas. Por eso, los sistemas más utilizados en la actualidad se basan en la combinación de técnicas de diálisis convencional, con la utilización de diferentes formas de diálisis con albúmina cuyo fundamento es la utilización de la capacidad de transporte de esta proteína. En algunos dispositivos, la albúmina es posteriormente “regenerada” mediante columnas de adsorción de carbón o resinas de intercambio iónico y posteriormente “reutilizada” (ver más adelante).

Los dos principales sistemas de diálisis con albúmina son:

- “*Fractionated Plasma Separation, Adsorption, and Dialysis System*” (FPAD, Prometheus[®], Fresenius Medical Care, Germany)
- “*Molecular Adsorbent Recirculating System*” (MARS[®], Gambro, Suecia)

Existe un tercer método en desuso con respecto a los anteriores y en el que no hay prácticamente datos en humanos, denominado “*Single Pass Albumin Dialysis*” (SPAD).

En cuanto a las indicaciones evaluadas de estos sistemas, se han utilizado en distintos tipos de fallo hepático: fallo hepático agudo, insuficiencia hepática crónica agudizada, pero también tras complicaciones en trasplante hepático (42).

Su impacto clínico evaluado a partir de los estudios disponibles (aunque la mayoría no son controlados y con pocos pacientes), sugiere claramente una mejora en parámetros bioquímicos y neurológicos después del tratamiento con MARS y Prometheus, y un efecto beneficioso en la hemodinámica del paciente sólo en el caso de MARS (43). Sin embargo, en ambos casos, los efectos sobre la supervivencia, aunque también se han señalado (44), son menos claros (45, 46).

Entre sus ventajas se encuentra que en general son sistemas bien tolerados con pocos efectos adversos. Aunque presentan los inconvenientes de que se trata de sistemas con un coste elevado (47) y que no pueden suplir la función de síntesis hepática, además de que son inespecíficos para la eliminación de ciertos compuestos.

2.2.1 El sistema Prometheus

El sistema de separación fraccionada de plasma, adsorción y diálisis más estudiado es el sistema Prometheus, el cual fue introducido por Falkenhagen *et al.* en 1999 (48).

Dentro de sus características técnicas, la más especial es que no es precisa la utilización de albúmina externa para el proceso de detoxificación sino que el sistema

retira las sustancias tóxicas ligadas a la albúmina del paciente en los diferentes filtros del mismo (Figura 2). El mecanismo básico es la plasmaféresis o filtración de la albúmina seguida de la adsorción. La sangre del paciente accede a un circuito donde la albúmina es separada del plasma mediante una membrana que permite el paso de sustancias de 300 kD y que posteriormente se recircula a través de 2 columnas con diferentes adsorbentes. Además, añade una diálisis convencional de alto flujo para separar las sustancias hidrosolubles.

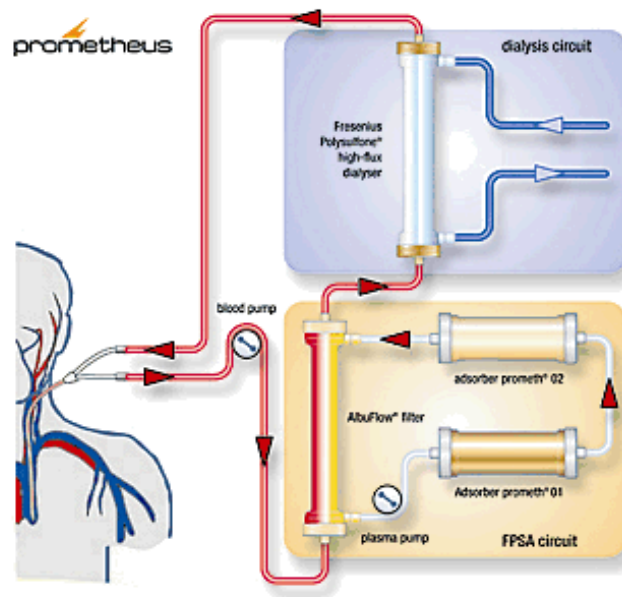


Figura 2. Sistema Prometheus (Fuente: Fresenius Medical Care)

Entre sus indicaciones, se usó inicialmente en el FHF secundario a intoxicación por fármacos (49), pero también se han evaluado sus beneficios en pacientes con IHCA. En otras situaciones específicas el beneficio serían aún más discutible (50).

De los efectos y resultados clínico/hemodinámicos observados en los diferentes estudios se extrae (51) que no existen datos concluyentes acerca de la supervivencia, debido a la carencia y heterogeneidad de los pacientes y a los diferentes diseños, aunque, de acuerdo a análisis *post-hoc* de un único estudio aleatorizado, parece aumentarla en subgrupos de pacientes más graves (52). Sin embargo, parece seguro y efectivo en depurar sustancias hidrosolubles y ligadas a proteínas, aunque no ha demostrado inhibir los sistemas vasoactivos endógenos y parece producir una disminución reversible de la presión arterial media (53), por lo que no mejora la hemodinámica (54, 55).

Paradójicamente, aunque se han observado disminuciones importantes de urea, amonio, creatinina y bilirrubina, no se ha observado que disminuya el grado de encefalopatía hepática.

Finalmente, algunos estudios han demostrado un mayor aclaramiento de sustancias tanto hidrosolubles como ligadas a albúmina (56, 57).

La principal ventaja de este sistema es que parece tener una mayor capacidad depuradora, además de que es un método de detoxificación directa que no requiere de un circuito de albúmina exógena.

Con respecto a las contraindicaciones y efectos adversos posibles, se ha observado un incremento reversible del recuento leucocitario, sin evidente repercusión clínica.

3. El sistema de diálisis con albúmina MARS

Es el sistema de soporte hepático artificial sobre el que existen más estudios y más ensayos clínicos aleatorizados, y el que, hasta el momento, parece considerarse el “*gold standard*” como alternativa de tratamiento en enfermos con IHCA (58, 59). Se desarrolló en la Universidad de Rostock (Alemania) en 1990 (60).

Sus características técnicas difieren del sistema FPSA, ya que combina un sistema estándar de hemodiálisis o hemofiltración al que se adapta un circuito intermedio de albúmina humana exógena (a una concentración entre el 10-20%) con una membrana de polisulfona perforada (cuya superficie de adsorción es de 2,2 m²), que no permite el paso de sustancias de más de 50 kD de peso molecular (61).

La membrana utilizada simula a la del hepatocito al transferir toxinas ligadas a proteínas y metabolitos tóxicos hidrofílicos desde el circuito sanguíneo del paciente al circuito de albúmina (62).

El sistema incorpora 3 circuitos diferentes (Figura 3):

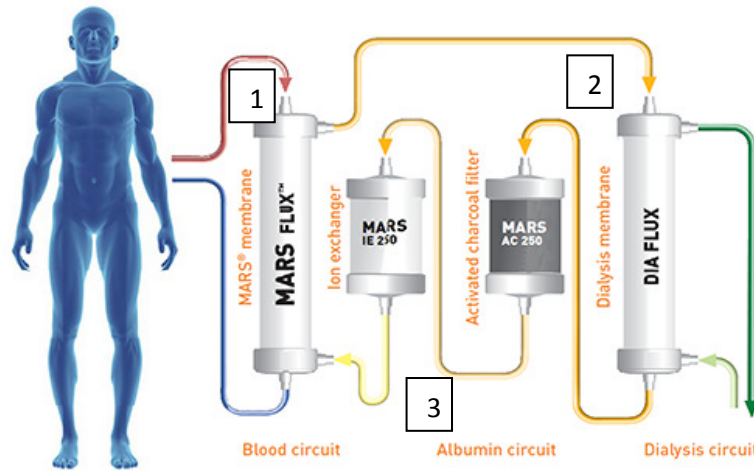


Figura 3. Sistema MARS (Fuente: Baxter Gambro)

1. El circuito sanguíneo se conecta al paciente por un catéter venovenoso y la sangre pasa a través de la membrana de diálisis de alto flujo (membrana MARS) poniéndose en contacto con la solución altamente enriquecida en albúmina (600 ml al 20%) que circula contracorriente en el lado opuesto del dializador. A diferencia de otras técnicas de depuración extracorpórea los poros de la membrana permiten el paso de las sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular impidiendo el paso de otras proteínas de mayor peso molecular, conservando el equilibrio proteico. Mediante diferentes mecanismos que incluyen la adsorción, las sustancias tóxicas ligadas a la albúmina del paciente son atrapadas por la solución enriquecida en albúmina facilitando su aclaramiento.
2. En el circuito de diálisis de bajo flujo, la solución enriquecida en albúmina, después del mecanismo de intercambio en la membrana MARS, pasa a través de una membrana de diálisis convencional de bajo flujo donde se dializa para eliminar moléculas hidrosolubles, pudiendo igualmente regular el equilibrio hidroelectrolítico y realizar ultrafiltración en caso necesario.
3. Posteriormente, la solución enriquecida en albúmina pasa a través de dos cartuchos específicos (resinas de intercambio aniónico y carbón activado) donde es liberada en parte de las sustancias tóxicas atrapadas previamente; tras este paso por los cartuchos, la solución con la albúmina “regenerada” vuelve a enfrentarse a la sangre del paciente en la membrana MARS.

Las indicaciones en las que más se ha utilizado este sistema son la IHCA, el FHF, el fallo hepático tras cirugía hepática o trasplante hepático, el prurito intratable en síndromes colestásicos crónicos y en otras indicaciones como fallo hepático tras

cirugía cardíaca. Dependiendo de la situación del paciente y de la indicación se hacen tratamientos intermitentes de 8-10 h al día en pacientes estables, o de 24 horas en inestables.

Se han observado los siguientes efectos clínicos y/o hemodinámicos en los diferentes estudios publicados (63, 64):

- Situación hemodinámica: No sólo depura sustancias hidrosolubles y ligadas a la albúmina, sino que además reduce los niveles de sustancias vasoactivas (como los metabolitos del óxido nítrico), por lo que se desactivan los sistemas vasoactivos endógenos, consiguiendo una mejora de parámetros hemodinámicos: aumenta la presión arterial media y las resistencias vasculares sistémicas y reduce el gasto cardíaco y la presión portal (65), aumentando el flujo sanguíneo hepático y renal, e incluso cerebral (66).
- Función cerebral (67, 68): Además del aumento del flujo cerebral, mejora la encefalopatía hepática en el FHF y en la IHCA, descendiendo la presión intracraneal y el agua cerebral (66, 69, 70).
- Función hepática (61): Mejora la ascitis, el índice de Child-Pugh y los parámetros de síntesis hepática.
- Función renal: Mejora los parámetros clásicos de función renal (urea, creatinina), la diuresis y también parece tener un efecto beneficioso en el síndrome hepatorenal (71, 72).

Este sistema presenta como ventajas el que es más sencillo de usar y menos caro que los sistemas bioartificiales, además de que simula el proceso de detoxificación de los hepatocitos manteniendo el equilibrio hidroelectrolítico y proteico, y tiene una alta selectividad y biocompatibilidad. También es muy relevante su coste-efectividad al permitir la recirculación de la albúmina y ser compatible con los equipos habituales de diálisis.

Aunque es difícil discernir qué complicaciones son debidas a la gravedad de la enfermedad y cuáles son debidas a la terapia con MARS, el sistema suele ser bien tolerado apareciendo pocos efectos adversos. Las principales contraindicaciones son la coagulopatía (existe descenso plaquetario durante el procedimiento), la sepsis activa (se recomienda profilaxis antibiótica antes de someterse al procedimiento) y la hemorragia no controlada de diferentes orígenes (73). Su uso requiere de monitorización apropiada para minimizar el riesgo de efectos adversos en cuanto a

parámetros de coagulación, electrolitos y concentración de fármacos (eliminados ligados a proteínas).

Dependiendo de las indicaciones se han encontrado también distintos resultados clínico/hemodinámicos. Si bien existen pocos estudios y bastante heterogéneos, algunos han demostrado los siguientes resultados beneficiosos en el FHF (74-76) y en la IHCA (77-79), aunque otros con mayor tamaño muestral no consiguieron confirmar estos resultados (80):

- Supervivencia: Algunos estudios han sugerido un impacto beneficioso sobre la supervivencia, si bien ninguno tiene la potencia estadística suficiente para demostrar reducciones en la mortalidad con intervalos de confianza estrechos (81).
- Parámetros hemodinámicos y bioquímicos: Disminuye los niveles de bilirrubina y mejora la disfunción renal. Además mejora la función cardiovascular al aumentar la presión arterial media y disminuye el grado de encefalopatía hepática (68), a diferencia del sistema Prometheus (80, 82).

Además, ya se están realizando trabajos preliminares que pretenden evaluar sistemas basados en los mismos principios que el MARS, pero modificados para obtener una mayor eficacia en cuanto al aclaramiento de sustancias (83).

4. El meta-análisis convencional y de datos individuales como herramienta metodológica para la evaluación del sistema MARS en la IHCA

El tema que nos ocupa ha sido abordado desde diferentes enfoques metodológicos, la gran mayoría con importantes limitaciones, de forma que todos los autores coinciden en la necesidad de realizar estudios que puedan aportar mayor solidez a la información. El ensayo clínico, adecuadamente dimensionado y diseñado, sería el estudio ideal para poder evaluar correctamente la eficacia del sistema MARS en el contexto de la IHCA. Pero la heterogeneidad en los criterios de inclusión de pacientes, la dificultad para reclutarlos, las múltiples orientaciones técnicas en su utilización, la indefinición de las variables de resultado, o el largo tiempo necesario para su realización, dificultan especialmente su desarrollo.

El meta-análisis ha demostrado ser una de las mejores herramientas metodológicas en la síntesis de la información disponible, si bien realizar nuevos meta-análisis en este ámbito contribuiría poco al avance del conocimiento si no se añaden a los ya analizados nuevos ensayos clínicos bien diseñados. Sin embargo, el meta-análisis de datos individuales, por su mayor potencia como herramienta para la síntesis de información, pudiera ayudar a conocer mejor los efectos y resultados de esta terapia. De hecho el MA de datos individuales permite el análisis detallado de la información de cada paciente, por lo que en caso de poder analizar los datos de los estudios más relevantes y de mayor calidad de manera conjunta, permitiría la obtención de conclusiones más ajustadas.

4.1 Principales herramientas metodológicas utilizadas hasta el momento para evaluar el sistema MARS como alternativa terapéutica en la IHCA y sus limitaciones

El tipo de diseño que puede aportar una información de mayor calidad en la evaluación de la eficacia y seguridad de esta intervención es el ensayo clínico controlado aleatorizado. Sin embargo, dada la dificultad de realizar ensayos clínicos bien diseñados y con un número de pacientes adecuado en el contexto del fracaso hepático, en el que se requieren largos periodos de tiempo de seguimiento y la implicación de múltiples centros (64, 68, 72, 80, 81), el mayor número de trabajos en este contexto tiene un diseño observacional y prospectivo. Hay que tener en cuenta que estos diseños también pueden aportar respuestas sobre eficiencia en ámbitos como éste, en el que las características de la cuestión a resolver hacen que muchas veces la aplicación del tratamiento esté alejado de las condiciones ideales definidas en los ensayos clínicos.

Asimismo, existe un número significativo de revisiones sistemáticas y meta-análisis, pero que también incluyen escasos estudios, con pocos pacientes y que no han incorporado todavía los ensayos clínicos más recientes (75, 84-86). Algunos de estos estudios sólo incluyen ensayos clínicos controlados, sin embargo otros también incluyen estudios observacionales, por lo que hay que tener en cuenta los sesgos inherentes y los debidos a las diferencias entre diseños de estudios, si bien pueden servir para entender y cuantificar la heterogeneidad de los resultados. Por otro lado, parece cuestionable que la realización de nuevas revisiones sistemáticas o nuevos meta-análisis desarrollados como hasta la fecha, pueda ayudar a responder el interrogante de si los métodos de soporte hepático artificial aumentan o no la

supervivencia de estos pacientes, para lo cual se requerirían nuevos ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño muestral adecuado, y con menor heterogeneidad en cuanto a indicaciones, “*end points*” a evaluar, protocolo de intervención y tratamiento estándar, ya que de lo contrario, sus resultados pueden ofrecer conclusiones erróneas en uno u otro sentido.

Independientemente del diseño, la mayoría de los estudios, tanto aleatorizados como no aleatorizados, que han evaluado al sistema MARS han obtenido resultados prometedores, pero hay que destacar, que deben ser interpretados cuidadosamente debido a las importantes limitaciones metodológicas, algunas de ellas ya mencionadas, y que se resumen a continuación (59, 87):

- El número de ensayos clínicos aleatorizados sigue siendo escaso.
- Los estudios suelen incluir un número pequeño de pacientes.
- Existe gran heterogeneidad en los criterios de inclusión de los pacientes en lo que respecta, entre otros, a:
 - distintos niveles de gravedad de la enfermedad.
 - distintas escalas de valoración para medirla
 - distintas entidades clínicas a incluir
- En este sentido, existen un gran número de trabajos que evalúan al mismo tiempo el efecto en el FHF y en la IHCA, que son realmente entidades diferentes.
- No existe consenso en los parámetros clínicos y hemodinámicos a medir para evaluar la eficacia del dispositivo.
- No existe homogeneidad en las características de la intervención: número, duración y periodicidad de las sesiones (88).
- La mayoría de los estudios se centran en evaluar sus potenciales efectos fisiopatológicos o sobre variables secundarias, y no tanto en variables resultado clínicamente relevantes (“*end-points*”) como el efecto sobre complicaciones asociadas a la IHCA, como es la encefalopatía hepática o el síndrome hepatorenal, y sobre todo, la supervivencia, el que sirva de puente al trasplante o la prevención del fallo multiorgánico (89).

4.2 El meta-análisis convencional

Los métodos clásicos de resumen de la información son la revisión narrativa o bibliográfica, la revisión sistemática y el meta-análisis. En la revisión tradicional, el

experto decide cuáles son los resultados más relevantes a sintetizar y destaca sus hallazgos sin incidir en la calidad metodológica, mientras que en la revisión sistemática se explicitan todas las decisiones que se toman en el proceso de revisión y se sistematiza el proceso y criterios utilizados, minimizando así los sesgos. Finalmente, el meta-análisis utiliza todos los pasos de la revisión sistemática, pero añade la combinación estadística de los resultados para así identificar fuentes de variación y patrones de consistencia entre los estudios (90).

El meta-análisis es considerado la mejor herramienta metodológica para la síntesis de la evidencia científica (91). Surgido a partir de la necesidad de realizar revisiones críticas de la literatura médica ante la frecuencia de estudios con objetivos similares y resultados poco homogéneos o incluso contradictorios, el análisis individualizado de estos estudios y la síntesis de sus resultados ha demostrado ser de gran utilidad en el marco del conocimiento teórico científico, pero también en el de la práctica clínica y asistencial.

En el proceso de producción del meta-análisis, los trabajos, publicados o no, que informan de unos resultados acerca de una pregunta concreta, se someten a un escrutinio metodológico crítico, eliminando aquellas publicaciones cuyas afirmaciones podrían ser poco fiables, por lo que tendríamos una mayor confianza en que los trabajos seleccionados finalmente contienen resultados correctos y reproducibles. El resultado sería la mayor aproximación a “la verdad” partiendo de la información disponible (92).

Las principales ventajas del meta-análisis frente a otros tipos de estudios de síntesis de la información se enumeran a continuación:

- Es un tipo de revisión sistemática pero con mayor rigor científico.
- Permite mayor generalización de los resultados que los estudios individuales (más validez externa).
- Tiene mayor potencia estadística y mayor precisión en la estimación del efecto (intervalos de confianza más estrechos).
- Permite identificar diferencias y sugerir hipótesis que expliquen la heterogeneidad.
- Son estudios menos costosos y con menos complicaciones logísticas que un ensayo clínico.
- Es muy útil cuando los resultados individuales son inconsistentes o su tamaño muestral es pequeño, ya que al combinarlos se aumenta la potencia. También es especialmente interesante para identificar áreas de conocimiento con

estudios de baja calidad o para identificar las necesidades futuras de investigación.

- Los ensayos clínicos de gran tamaño y el meta-análisis pueden desempeñar papeles complementarios en la evaluación de la evidencia clínica.

Sin embargo también presenta algunos inconvenientes y limitaciones a tener en cuenta (93):

- Existe el riesgo de uso indiscriminado e inapropiado utilizándolo como análisis sintético de una asociación.
- Se pueden obtener resultados inapropiados (sesgados) por los posibles sesgos de selección y publicación de los estudios. Es probable que estudios finalizados pero que obtuvieron resultados negativos o desfavorables no sean publicados.
- La validez de sus resultados y conclusiones depende de la calidad de los estudios individuales, por lo que si los estudios presentan sesgos éstos se pueden potenciar.
- La combinación estadística de estudios con gran variabilidad y heterogeneidad es un importante problema metodológico, ya que los estudios se realizan en contextos diferentes, y con diseños y grupos “control” diferentes, incluso con medidas de resultado o efectos distintos y en opuestas direcciones, que pueden hacer que los resultados sean difícilmente interpretables.

Dada la relevancia del tema que nos ocupa, no es de extrañar que existan en la literatura diferentes intentos de revisiones sistemáticas y meta-análisis de mayor o menor alcance y con objetivos más o menos precisos. Entre los más relevantes se encuentra el trabajo de Khuroo et al. (2004) o el más reciente de Vaid et al. (2012) que valoran la eficacia de la terapia MARS en pacientes con FHF e IHCA con resultados no concluyentes en cuanto a mejora en la supervivencia (94) (85). También es similar el estudio de Stutchfield et al. (2011) que tampoco encontró aumento de la supervivencia en IHCA aunque sí en FHF (75). Finalmente entre los más recientes cabe destacarse la revisión sistemática de Bañares et al. (2014) (95) y finalmente el meta-análisis de Zheng et al. (2013) (84) ambos con el objetivo de evaluar los beneficios y desventajas de los sistemas de soporte hepático artificiales y bioartificiales en FHF y en la IHCA que tampoco muestran en el primer caso mejoras en la supervivencia aunque sí en variables intermedias; sin embargo en el segundo trabajo se indica que los sistemas de soporte artificiales reducen significativamente la

mortalidad, la necesidad de trasplante hepático además de que reduce significativamente los niveles de bilirrubina total.

4.3 El meta-análisis de datos de pacientes individuales (MDPI)

Existen numerosas publicaciones que incorporan el meta-análisis para combinar los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, pero los métodos estadísticos utilizados son muy variables: desde cálculos basados sólo en la información de un número de artículos limitado, análisis más detallados con datos agregados proporcionados por diferentes investigadores o análisis “tiempo al evento” de datos de pacientes individuales, actualizados y revisados.

Este último método, que centraliza la recogida de los datos de pacientes individuales de los ensayos clínicos y posteriormente valida, reanaliza y combina los resultados, es considerado el “*gold standard*” en la síntesis de la información, y presenta numerosas ventajas en comparación al meta-análisis de datos agregados, pudiéndose obtener estimaciones muy diferentes del efecto de los tratamientos (96). Por tanto el MDPI es el método más fiable para combinar datos de ensayos clínicos aleatorizados similares (97).

4.3.1 Ventajas y limitaciones

Las grandes **ventajas** (98) que aporta esta técnica frente a otras técnicas de síntesis de evidencia y frente al meta-análisis convencional se pueden resumir en las siguientes:

- Tiene el potencial para minimizar el sesgo de publicación y de información.
- Incluye un mayor número de pacientes de más ensayos clínicos.
- Los analistas pueden recodificar variables, obtener resultados tras un tiempo de seguimiento y realizar otros análisis pertinentes que no se realizaron o no se pudieron realizar en su momento.
- Una importante ventaja es que permite explorar en detalle, para cada participante, la efectividad del tratamiento en relación con características individuales como puede ser la edad o la fase de la enfermedad.
- Facilita el realizar análisis de supervivencia y otros análisis de tiempo-al-evento: el análisis de subgrupos, la comprobación y validación exhaustiva de los datos e idoneidad de los análisis realizados y la actualización de la información de seguimiento. Esto puede permitir focalizar mejor los

tratamientos dentro de poblaciones específicas de pacientes. Igualmente, el hecho de disponer de información detallada sobre el momento exacto en que tienen lugar unos resultados concretos también permite una evaluación adecuada de cómo los beneficios del tratamiento (o riesgos) pueden evolucionar con la duración del tratamiento (interacciones en tiempo de tratamiento) (99).

- Requiere la colaboración con los investigadores que realizaron los estudios permitiendo una identificación más completa de los ensayos relevantes, proporcionando datos no informados, una interpretación más equilibrada de los mismos y más amplio consenso y diseminación de los resultados, además de que mejora la planificación de investigaciones posteriores y contribuye a la colaboración de los profesionales implicados en futuros proyectos (97, 100, 101).

Pero no se pueden obviar los inconvenientes, dificultades y **limitaciones** que también conlleva el uso de este procedimiento (100):

- El proceso de recolección, verificación y análisis es más complejo que para los datos agregados, y no todos los meta-análisis se realizan al mismo nivel, por lo que es difícil para los investigadores, médicos, pacientes, responsables políticos, financiadores y editores valorar su calidad.
- Se necesita una considerable cantidad de experiencia, tiempo, esfuerzos y recursos humanos y financieros para analizar datos de pacientes individuales procedentes de todos los estudios relevantes.
- Se necesitan estudios previos para determinar en qué situaciones es más idóneo adoptar esta estrategia y conocer alternativas en caso de no contar con los recursos suficientes. Idealmente los deberían llevar a cabo un secretariado en nombre de un grupo internacional de colaboración.

4.3.2 Impacto traslacional del MDPI

El MDPI, como herramienta de referencia en la síntesis de la información, tiene un enorme peso en la orientación de las decisiones de la práctica clínica. Por ello, se considera una buena práctica (102) el que las Guías de Práctica Clínica estén basadas en el mayor número posible de recomendaciones de MDPI, si bien parece que aún es una herramienta infrautilizada con este propósito, posiblemente por la mayor dificultad en la interpretación de sus resultados, que se simplifica en el caso del meta-análisis con datos agregados (99).

También merece la pena destacar que llevar a cabo cada vez más MDPI modifica el diseño, desarrollo y análisis de ensayos clínicos, optimizando y rentabilizando esfuerzos y resultados. Los ensayos clínicos que tiene como referencia MDPI, realizan una mejor selección de participantes y parámetros a comparar, además de tener una mejor orientación en los cálculos del tamaño de la muestra. Los MDPI también han desempeñado un papel en el desarrollo, análisis (sobre todo en el análisis en función del subgrupo o factor pronóstico, que no son posibles con datos agregados) y en la interpretación de los resultados de los ensayos, donde ayuda a contextualizar.

Las recomendaciones que se obtienen en un MDPI, si son tenidas en cuenta por los colaboradores de un ámbito de investigación y de realización de ensayos clínicos, podrían aprovecharse para planificar y llevar a cabo estudios futuros más estratégicos, evitando la duplicación de esfuerzos y el desarrollo de ensayos inadecuadamente diseñados, que es una característica común de algunas áreas de la investigación clínica. Además, en los MDPI se obtiene información muy valiosa de la historia natural de la enfermedad y permite análisis secundarios, lo que posibilita abordar cuestiones clínicas adicionales (103).

Por todo esto, se considera que el MDPI proporciona una oportunidad única de aplicación no sólo a estudios sobre tratamiento, sino también para el desarrollo de estudios más robustos con modelos predictivos diagnósticos y pronósticos centrados en la estimación de riesgos absolutos y la importancia de covariables. Aunque en estos casos hay que tener especial cuidado en la generalización en caso de heterogeneidad, en que hay que adaptar o ajustar el modelo según las diferentes subpoblaciones (104).

En este sentido se han publicado varias guías, en las que paso a paso se ayuda a los colaboradores y usuarios de MDPI a comprender mejor y reconocer aquellos estudios que están bien diseñados y llevados a cabo y así colaborar a que las políticas, la práctica clínica y la investigación estén basadas en pruebas más sólidas acerca de los efectos de las intervenciones (104, 105). Cabe destacarse el Grupo de Trabajo en Metodologías de la Cochrane Library que, además de realizar estudios de investigación en este campo, asesora y pone información actualizada al servicio de los investigadores que quieran llevar a cabo un MDPI, en la cual nos hemos basado en este trabajo.

4.3.3 Consideraciones metodológicas

Se resumen a continuación algunas características metodológicas que diferencian el MDPI de el meta-análisis con datos agregados, en función de los diferentes aspectos a tener en cuenta en su desarrollo (105):

- *Inclusión de ensayos clínicos:*
 - Requiere contar con un grupo colaborativo de expertos en MDPI (que han desarrollado ensayos clínicos y otros expertos en el ámbito clínico de aplicación) para poder complementar la lista de ensayos clínicos identificados.
 - Hay que dilucidar la “elegibilidad” de cada ensayo con los investigadores de cada uno de ellos.
- *Calidad de los ensayos:*
 - Sería conveniente tener en cuenta ensayos que no han sido publicados aún o que no se han publicado de forma completa.
 - Debería incluir datos no detallados en los manuscritos originales, como son algunos resultados e información completa de aquellos resultados y datos de pacientes excluidos.
 - Hay que verificar la integridad de las bases de datos y resolver las dudas con los investigadores responsables.
 - Hay que estandarizar las clasificaciones de las características de los pacientes o de su enfermedad/condición al igual que las definiciones de resultados, y hacerlas confluir a una escala común de medida.
 - Hay que actualizar el seguimiento hasta el evento, más allá de lo publicado o informado.
- *Sesgos*
 - Hay que aclarar, si es necesario, los métodos utilizados para el diseño, desarrollo y análisis de cada uno de los ensayos clínicos con los investigadores principales.
 - Hay que verificar el riesgo de sesgos y pedir datos adicionales para corregirlos si fuera necesario.
- *Análisis*
 - Hay que analizar todos los resultados importantes.
 - Hay que determinar la validez de todas las asunciones.
 - Es necesario usar una unidad consistente y aplicar un método igualmente consistente de análisis para cada ensayo.
 - Todas las medidas de efectos directos deben de obtenerse a partir de los datos de pacientes individuales.

- Hay que realizar análisis detallados de tiempo al evento cuando proceda en función del análisis a realizar.
 - Debe conseguirse la máxima capacidad de análisis al evaluar las interacciones entre efectos de la intervención y características del paciente.
 - Los análisis a realizar son más complejos, y deben realizarse a ser posible sin usar datos agregados (evaluando simultáneamente en todos los ensayos clínicos la relación entre el efecto de la intervención y las características de los pacientes).
 - Hay que usar medidas de efecto o modelos no estandarizados.
 - También hay que usar datos de pacientes individuales para cuestiones clínicas secundarias, por ejemplo, explorar la historia natural de la enfermedad, factores pronósticos u otros resultados secundarios.
- *Difusión:*
- Es necesario discutir la implicación para la práctica clínica y la investigación con un grupo multidisciplinar de colaboradores, incluyendo investigadores de los ensayos clínicos que han proporcionado los datos.

Por otro lado, existen diferentes aproximaciones metodológicas para abordar la realización de un meta-análisis de pacientes individuales (101). Los dos **enfoques principales** hasta el momento han sido:

- ✓ Abordaje en dos etapas: En la primera fase se realiza un análisis individual de cada trabajo y se obtienen medidas resumen a nivel de cada ensayo (por ejemplo, riesgos relativos). En la segunda etapa, los resultados obtenidos de manera individual se combinan con las técnicas convencionales meta-analíticas.

La ventaja de este enfoque es que es bastante intuitivo y sencillo de llevar a cabo y produce unos resultados fácilmente interpretables por quienes están familiarizados con meta-análisis de datos agregados.

- ✓ Abordaje en una única etapa: A diferencia del anterior, combina los datos de todos los participantes en un único meta-análisis, mediante un modelo de regresión estratificado por ensayo clínico. Suelen utilizarse modelos jerárquicos o de efectos mixtos con el fin de valorar la heterogeneidad y son especialmente

útiles en el análisis de subgrupos, y suelen acompañarse de test de interacción o meta-regresiones.

A pesar de que este método es más complejo presenta dos claras ventajas con respecto al anterior. En primer lugar, no utiliza comparaciones indirectas como el anterior que puede carecer de la potencia estadística suficiente para detectar interacciones en comparaciones que sí que pueden ser detectadas con el abordaje de una sola etapa (al utilizar los datos de forma global). Por ello suele ser más útil cuando el número de ensayos clínicos es pequeño o tiene pocos pacientes. Por otro lado, es más fácil evitar el sesgo ecológico o de agregación al trabajar con datos individuales no agregados.

Además es un método flexible, que posibilita valorar los efectos aleatorios del tratamiento y también las posibles interacciones, y que también permite comparar diferentes modelos en términos de bondad de ajuste y poder elegir el más adecuado. Sin embargo su complejidad dificulta la comunicación e interpretación de los resultados.

La decisión de utilizar uno u otro abordaje es uno de los elementos relevantes dentro del desarrollo del MDPI y optar por uno u otro método dependerá de los recursos disponibles y del tipo de estudio que se quiera realizar.

4.4 El meta-análisis en el ámbito de la Hepatología

Por último, merece la pena mencionar algunos ejemplos de meta-análisis en el ámbito de la Hepatología y sus más importantes aportaciones, más allá de los ya mencionados.

Inicialmente, el uso de esta herramienta en este campo se ha limitado a la realización de meta-análisis de datos agregados. Así, el trabajo D'Amico et al., Albillos et al. en nuestro entorno, y más recientemente el de Deltenre et al. sobre la eficacia de diferentes tratamientos en sangrado por varices esofágicas en pacientes cirróticos, pretenden establecer factores de riesgo que condicionan el pronóstico de pacientes sometidos a estas terapias con un planteamiento paralelo (106-108).

Pero cabe destacarse, el trabajo de Salerno et al., único MDPI en este ámbito hasta la fecha, el cual destaca por su claridad metodológica al determinar también factores

pronósticos y efectos de variables intermedias en la supervivencia de pacientes cirróticos que reciben una intervención concreta para el tratamiento de la ascitis refractaria frente al tratamiento estándar (109).

Como se ha comentado, parecen claras las ventajas del MDPI frente al meta-análisis convencional; sin embargo, y a pesar del elevado número de revisiones narrativas, sistemáticas e incluso meta-análisis convencionales realizados acerca del tema que nos ocupa, hasta el momento no se ha realizado ningún estudio con esta metodología que pudiera arrojar nueva luz sobre la eficacia e indicaciones del soporte hepático artificial. Por esto, y por la dificultad de llevar a cabo nuevos ensayos clínicos que requieren el reclutamiento de pacientes con características muy específicas, este planteamiento metodológico parece especialmente apropiado, además de novedoso y útil en nuestro contexto.

II. JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia hepática crónica agudizada es una entidad con alta prevalencia y mortalidad que consiste en un deterioro agudo y grave que aparece en pacientes con cirrosis. La base fisiopatológica conocida hasta la fecha implica el desarrollo de una respuesta inflamatoria tóxica estéril y no estéril que conduce a alteraciones inmunológicas, mayor riesgo de infección y disfunción orgánica. Importantemente, se trata de un síndrome cuya definición no ha sido plenamente consensuada hasta el momento.

Sin embargo, y a pesar de la trascendencia de la entidad, las alternativas terapéuticas más allá del tratamiento estándar de soporte, son escasas. Sólo el trasplante hepático ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de estos pacientes al que, fundamentalmente por la escasez de donantes, solo pueden optar un número restringido de pacientes. Con la intención de aportar nuevas alternativas de tratamiento, se han desarrollado diversos sistemas específicos de soporte hepático cuya base conceptual radica en el intento de proporcionar un mantenimiento de la función hepática y de otros órganos, a la espera del restablecimiento de la condición basal del hígado o como soporte hasta el trasplante.

Entre ellos se encuentran los dispositivos bioartificiales, que son muy costosos y difíciles de implementar, o los sistemas basados en la organogénesis a partir de matrices biológicas o no biológicas aún en fase experimental animal. Sin embargo, la alternativa de tratamiento más utilizada está constituida por los sistemas de soporte hepático artificial, que con un importante impacto potencial sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, han demostrado efectos beneficiosos sobre variables relevantes de la enfermedad (como por ejemplo la encefalopatía y la insuficiencia renal) con una clara implicación pronóstica para el paciente. Entre éstos, el sistema MARS presenta posibles ventajas clínicas para estos pacientes, con un efecto beneficioso sobre parámetros bioquímicos, clínicos y hemodinámicos y, fundamentalmente con un impacto potencial en la supervivencia. A pesar de ello, los estudios realizados hasta la fecha para la correcta evaluación de este tipo de terapia son aún escasos, han incluido pocos pacientes y se han diseñado con criterios de inclusión no homogéneos. Es importante señalar que, a pesar del impacto en variables intermedias, el efecto de estos dispositivos en la supervivencia está lejos de ser demostrado.

Recientemente el proyecto CANONIC (del *EASL-Chronic Liver Failure Consortium*) ha revalorado el concepto de IHCA (25). En este estudio destacan dos conclusiones relevantes: i) la elevada frecuencia de su presentación en pacientes con cirrosis descompensada y su elevada mortalidad y ii) la diferencia pronóstica observada en función de determinadas características, fundamentalmente el grado y el número de órganos que fracasan. Estos conceptos han permitido una clasificación del síndrome en cuatro estadios de gravedad con gran implicación pronóstica cuya gradación es posible gracias al desarrollo de diferentes puntuaciones (CLIF-SOFA, etc.). Sin embargo, se desconoce el diferente impacto que el tratamiento con MARS pueda tener en función de la gravedad del síndrome evaluada mediante estos nuevos métodos. De hecho ninguna revisión sistemática ni meta-análisis realizados hasta la fecha han explorado esta circunstancia.

Por ello, disponer de una información más precisa que permita delimitar la posible existencia de diferentes patrones pronósticos en los pacientes tratados con MARS pudiera aportar hipótesis para el diseño de nuevos ensayos clínicos o, por otra parte, refinar la aplicación clínica del MARS. En este sentido, el meta-análisis es una herramienta de síntesis de la información, rigurosa, válida y menos costosa que llevar a cabo nuevos estudios clínicos. Particularmente, el meta-análisis de datos de pacientes individuales al ser una herramienta flexible, con menor posibilidad de sesgo, gran potencia estadística y que permite la comparación directa, parece ser el mejor instrumento metodológico de evaluación de la información disponible para valorar los efectos sobre parámetros clínicos, bioquímicos, hemodinámicos y sobre la supervivencia, con la finalidad última de definir las indicaciones que más se podrían beneficiar de este tratamiento y para orientar el desarrollo de nuevos estudios de investigación.

III. HIPÓTESIS

III. HIPÓTESIS

El meta-análisis de datos de pacientes individuales es una herramienta metodológica capaz de identificar diferentes patrones pronósticos, incluyendo la supervivencia, en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada tratados con la terapia MARS. Específicamente el meta-análisis de datos de pacientes individuales permitiría la orientación del futuro desarrollo investigador en esta entidad.

IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar las ventajas del meta-análisis de datos de pacientes individuales para determinar aquellas variables capaces de predecir la evolución clínica y el riesgo de muerte en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada tratados con el sistema de diálisis de albúmina MARS.

Objetivos específicos:

O1: Determinar mediante meta-análisis de datos de pacientes individuales los efectos del tratamiento con MARS en variables intermedias de relevancia clínica en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada.

O2: Estimar a través del meta-análisis de datos de pacientes individuales el efecto de la terapia con MARS en la supervivencia de los pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada.

O3: Determinar subgrupos de pacientes que potencialmente se podrían beneficiar más de este tratamiento a partir de las variables predictivas de supervivencia identificadas.

O4: Establecer las potenciales ventajas del meta-análisis de datos individuales frente al meta-análisis convencional como herramienta de síntesis de la información científica.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y posteriormente meta-análisis convencional y de datos individuales con los estudios seleccionados según los requisitos metodológicos establecidos, de acuerdo a las siguientes etapas (Figura 4):

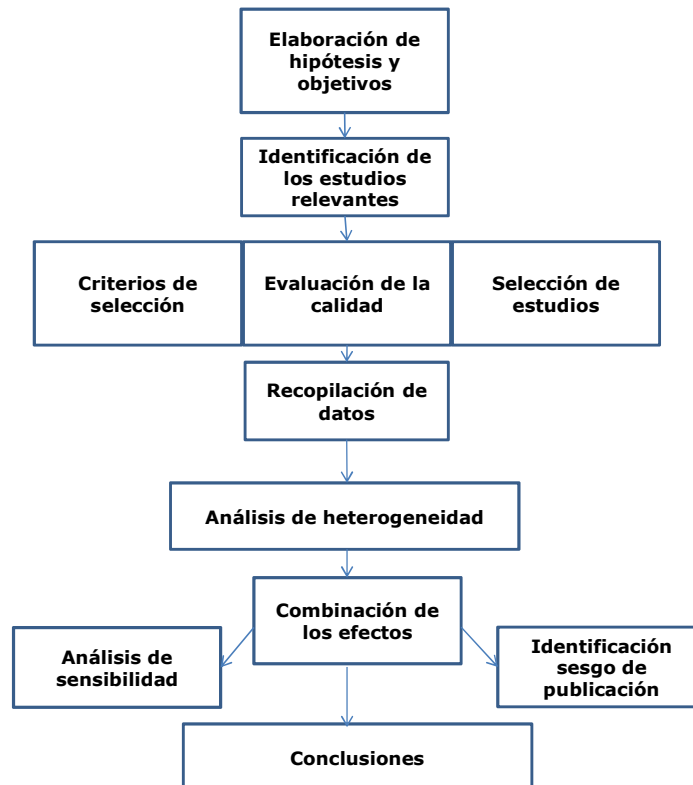


Figura 4. Etapas del meta-análisis

1. Revisión sistemática

Con el objetivo de sintetizar los resultados de todas las investigaciones primarias, se desarrollaron las estrategias de búsqueda sistemática y exhaustiva de los artículos potencialmente relevantes, las de selección mediante criterios explícitos de los artículos a incluir y, finalmente, se abordó la descripción del diseño de los estudios originales, síntesis de los datos e interpretación de los resultados (110).

1.1 Protocolo de estudio

Con la finalidad de reflexionar y fijar “a priori” los métodos más adecuados que luego se aplicarán en la revisión, se elaboró un protocolo que incluyó las especificaciones incluidas a lo largo de este apartado sobre recogida de información, de datos y de análisis, diseñado según la metodología recomendada por el Centro Cochrane (111) (Tabla 2).

<p>JUSTIFICACIÓN</p> <p>Plausibilidad Biológica/Mecanismos biológicos Revisión de ensayos Metaanálisis preliminar</p> <p>OBJETIVOS</p> <p>Criterios de inclusión Estrategias de búsqueda Datos a recopilar Procedimientos de validación de datos Análisis estadísticos previstos Política de publicación Calendario Lista provisional de ensayos incluidos</p>
--

Tabla 2. Elementos del protocolo según recomendaciones del Centro Cochrane

Se tuvieron en cuenta los principios de calidad de los meta-análisis establecidos en la declaración QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-analysis*) y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis*), que establecen una serie de directrices para mejorar la calidad en los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados en aspectos clave de la metodología como la terminología, la formulación de la pregunta de investigación, la identificación de estudios y extracción de datos, la calidad de los estudios y el riesgo de sesgo, la combinación de los datos y el sesgo de publicación (112). La Declaración QUOROM está compuesta de 18 ítems y se limita a ensayos clínicos aleatorizados, mientras que PRISMA se desarrolló como una actualización de la anterior, incluyendo 27 ítems y con mayor aplicabilidad al incluir otros tipos de estudios distintos a los ensayos clínicos aleatorizados y es la que más se ha tenido en cuenta en este trabajo (Tabla 3). Más recientemente, se

desarrolló la declaración PRISMA-IPD, utilizando la anterior como punto de partida y especialmente orientada a MDPI, que modificó la declaración inicial para reflejar el enfoque del MDPI, incluyendo 3 nuevos ítems, sobre todo referidos a los métodos e interpretación de los resultados(113):

1. Métodos de verificación de la integridad de los datos de pacientes individuales (realización de la aleatorización, consistencia de datos, desequilibrio de la información basal y datos que faltan).
2. Información acerca de cuestiones importantes que aparecen en el desarrollo del método.
3. Exploración de la variabilidad (de los beneficios individuales atribuibles a la intervención).

Sección	Tema	Nº	Ítem
Título	Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, meta-análisis o ambos
Resumen	Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones; número de registro
Introducción	Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
	Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)
Métodos	Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder, información de registro y número
	Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios y criterios de elegibilidad y su justificación
	Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada)
	Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo límites
	Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios
	Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos y cualquier proceso para obtener y confirmar datos
	Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos y cualquier asunción y simplificación
	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales
	Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
	Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados, incluyendo medidas de consistencia
	Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa
	Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis
	Resultados	Selección de estudios	17
Características de los estudios		18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios		19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y cualquier evaluación del sesgo en los resultados
Resultados de los estudios individuales		20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados		21	Presentar los resultados de todos los meta-análisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios		22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo
Análisis adicionales		23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional
Discusión	Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave
	Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados y de la revisión
	Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación	Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos, así como el rol de los financiadores

Tabla 3: Lista de comprobación de la declaración PRISMA

La pregunta destinada a la revisión sistemática sería: *Efectos de la terapia MARS frente al tratamiento estándar en la modificación de variables intermedias relacionadas con riesgo de muerte y en la supervivencia en pacientes con IHCA.*

1.2 Identificación de la literatura relevante

-Fuentes en las que realizar la búsqueda: Con la intención de disminuir el sesgo de publicación se definieron diferentes estrategias en las principales fuentes para captar estudios publicados y no publicados:

*Fuentes especializadas en revisiones sistemáticas: *Cochrane Library Plus and NHS Centre database for Reviews and Dissemination (HTA -Health Technology Assessments-, DARE - Database of Abstracts of Reviews of Effects- and NHSEED - NHS Economic Evaluation Database-).*

*Bases de datos médicas en general: *Pubmed, Web of Science (WOS) y Embase.*

*Bases de datos de proyectos de investigación clínica y ensayos clínicos activos: *Clinical Trials Registry (National Institutes of Health, EE.UU y EU Clinical Trial Registry), Health Services Research Projects in Progress (HSRProj) y Cochrane Controlled Trials Register (CCTR).*

*Informes de agencias de evaluación pertenecientes a la Cochrane Library e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).*

*Motores de búsqueda en la web general: *Scholar Google*

*Contacto con expertos o centros especializados

*Libros de resúmenes de grandes congresos internacionales de la especialidad.

*Referencias cruzadas de artículos originales y revisiones sistemáticas y meta-análisis identificados.

-Se establecieron **filtros iniciales** en función de:

- Idioma: trabajos publicados en cualquier idioma
- Periodo de tiempo: Todos los estudios publicados desde el desarrollo del sistema MARS (1990) hasta la fecha de realización de la búsqueda (Enero 2016).

- Diseño de los estudios: ensayos clínicos aleatorizados. También se buscaron revisiones sistemáticas y meta-análisis con el objetivo de poder identificar otros posibles estudios individuales que cumplieran los criterios de inclusión y que no se encontraran mediante la estrategia de búsqueda mencionada a continuación.

-Estrategia de búsqueda: Se determinaron los principales términos de búsqueda y la estrategia, a partir de términos MESH:

“random” OR “clinical trial”(publication type) OR “review”(publication type) AND [“ACLF” OR “acute-on-chronic liver failure (Mesh)”] AND “Liver, artificial (Mesh)” AND [“MARS” OR “albumin dialysis”]

Puesto que la estrategia de búsqueda era muy específica y arrojaba pocos resultados se amplió la búsqueda sólo con los términos [“ACLF” OR “acute-on-chronic liver failure (Mesh)”] AND [“MARS” OR “albumin dialysis”], y en algunas bases de datos se extendió a [“liver failure”] AND [“MARS” OR “albumin dialysis”] y se revisaron todos los resultados de la búsqueda seleccionando sólo aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. De esta forma se ha minimizado de forma evidente el riesgo de omitir información relevante asociada a una estrategia de búsqueda demasiado restrictiva.

1.3 Criterios de selección

Se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios encontrados:

Criterios de inclusión:

- Tipo de diseño: Ensayos clínicos aleatorizados
- N° mínimo de pacientes incluidos en los estudios: >10
- Entidades clínicas: Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada (IHCA) definida por la presencia de uno o más de los siguientes elementos, en pacientes con cirrosis previamente compensada:
 - A) Síndrome hepatorenal
 - B) Encefalopatía hepática grave (> de grado 2 en la escala de West Haven (114))
 - C) Bilirrubina sérica > 20 mg/dl

- Tratamiento: los pacientes del grupo a estudio serían tratados con el sistema MARS y los del grupo control con Tratamiento Médico Estándar (TME).
- Indicada la duración del tratamiento
- Medidas del efecto de la intervención: se estableció como “*end point*”, la mortalidad o supervivencia a los 30 días y los efectos clínicos o sobre mejora parámetros bioquímicos o hemodinámicos (niveles de bilirrubina y mejora en la encefalopatía hepática principalmente).

Criterios de exclusión:

- Estudios duplicados de publicaciones previas
- Otro tipo de diseño de estudios
- Estudios basados en datos incompletos
- Estudios de intervención con otros métodos de soporte hepático distintos a la terapia MARS (Prometheus, SPAD...)

1.4 Extracción de datos

Dos revisores seleccionaron de forma independiente los ensayos a incluir y realizaron la obtención de los datos. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión o consulta con un tercer revisor.

Los datos de los estudios fueron extraídos de forma estandarizada siguiendo una metodología sistemática mediante hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión (ver Anexo).

Se recogieron las siguientes características y valores para cada estudio:

- Primer autor
- Año de publicación
- País
- Lenguaje
- Número de sujetos
- Cumplimiento de los criterios de inclusión
- Duración del seguimiento
- Variables resultado o “*end points*” del estudio
- Calidad metodológica

1.5 Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados

La evaluación de la calidad de todas las revisiones sistemáticas y meta-análisis se realizó a través de los ya mencionados ítems de la Declaración PRISMA.

En aquellos trabajos seleccionados que cumplían los criterios de inclusión se realizó la evaluación de la calidad metodológica. La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados localizados se valoró mediante el uso de plantillas de lectura crítica que permitieron evaluar la validez interna, los resultados y la aplicabilidad. Entre las metodologías más ampliamente extendida como Jadad, SIGN, Osteba o CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme*), se seleccionó esta última por su simplicidad, al evaluar los estudios mediante 11 ítems.

En ambos casos la valoración general del estudio se hizo de la siguiente manera:

++	Se han cumplido todos o la mayoría de los criterios de calidad metodológica. En los puntos en que no se han cumplido, se considera muy poco probable que dicho incumplimiento pueda afectar a las conclusiones del estudio o revisión.
+	Se han cumplido algunos de los criterios de calidad metodológica. Se considera poco probable que los criterios que no se han cumplido o que no se describen de forma adecuada puedan afectar a las conclusiones
-	Se han cumplido sólo unos pocos criterios de calidad metodológica, o ninguno de ellos. Se considera probable o muy probable que esto afecte a las conclusiones.

Tabla 4: Categorías de los estudios según su calidad metodológica

1.6 Selección de artículos para meta-análisis

En resumen, de las búsquedas mencionadas se obtuvieron 71 revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se revisaron las referencias de estos trabajos y en 62 de estas publicaciones las referencias no cumplían los criterios de inclusión o si los cumplían ya estaban incluidas. De los restantes trabajos se obtuvieron 12 nuevas referencias (incluidas en el Anexo como “RevSis-MA”).

De igual forma, de las búsquedas citadas, y tras eliminar estudios duplicados, se identificaron y seleccionaron 58 estudios potencialmente relevantes para su localización y revisión, al que se añadieron los 12 trabajos extraídos de las referencias de los meta-análisis y revisiones sistemáticas.

El desglose según la fuente de datos de origen de los estudios **inicialmente** obtenidos fue el siguiente (Ver Figura 5: Diagrama de análisis de ensayos clínicos según la Declaración QUORUM):

-*PubMed*: 54 referencias obtenidas (33 de ellas revisiones sistemáticas o meta-análisis).

-*Web of Science*: 71 referencias obtenidas (52 de ellas revisiones sistemáticas o meta-análisis)

-*EMBASE*: 13 referencias obtenidas.

-*Bases de datos de proyectos de investigación clínica y ensayos clínicos*: 25 referencias obtenidas.

-*Google Scholar*: Se revisaron las 20 primeras páginas según la estrategia de búsqueda referida y se extrajeron 13 referencias.

-*Expertos y Congresos*: 2

-*Artículos obtenidos de la identificación de revisiones sistemáticas y meta-análisis relevantes (RS y MA) en las bases de datos PubMed, WOS, EMBASE, Cochrane Library, NHS y Google Scholar*: 7

Causas de la exclusión de estudios. Se obtuvieron, por tanto, un total de 178 referencias, de las cuales 99 eran RS y MA, y el resto ensayos clínicos, estudios observacionales u otros tipos de diseños. Tras la revisión de estas referencias se eliminaron 41 publicaciones mediante el título por no estar centrados en la pregunta de investigación aquí planteada. De los restantes 137 estudios se revisaron los resúmenes, lo que permitió eliminar 63 estudios por no cumplir con los criterios de inclusión de nuestro estudio. A su vez se eliminaron 62 RS y MA, tras la revisión de sus referencias, por no cumplir con los criterios de inclusión o contener referencias que sí que los cumplían pero ya estaban incluidas. De 7 de estas RS y MA se obtuvieron las 12 referencias mencionadas que fueron también incluidas en el bloque del resto de diseños (Anexo).

Finalmente, quedaron 8 estudios que potencialmente podían incluirse en el meta-análisis final y que se revisaron en profundidad. Cuatro de éstos fueron finalmente excluidos por los siguientes motivos:

- el trabajo de Hessel *et al.* (115), es un estudio de coste-efectividad que no ofrece información acerca de todas las variables de resultado.
- el trabajo de Sen *et al.* (63), tampoco ofrece información sobre todas las variables de resultado, centrándose en los efectos de la terapia sobre mediadores de inflamación sistémica.
- el trabajo de Klammt *et al.* (116), centrado en la medida de la variable resultado Capacidad de Unión de la Bilirrubina, también carece de información sobre todas las variables de resultado descritas para la presente tesis.
- el trabajo de Looock *et al.* (117) (resumen presentado al Congreso EASL en 2002), recoge información de ensayos clínicos ya incorporados.

Así pues, únicamente cuatro estudios contenían información relevante para cada resultado. Del estudio de Mitzner *et al.* (72), no se pudieron recopilar los datos por no contar con la aprobación de los investigadores por lo que la información no pudo ser empleada en el MDPI. Sin embargo, este estudio cuenta con las siguientes características que sugieren que su exclusión es poco relevante para los resultados finales de esta tesis:

- Es el estudio más antiguo de los 4, habiéndose desarrollado en fechas anteriores al año 2000 en que se publicó. Aunque no se había extendido aún el término de IHCA (o ACLF), se centra en pacientes cirróticos con SHR tipo I, por lo que cumpliría criterios de inclusión, si bien no incluye otros subgrupos de pacientes con criterios diagnósticos de ACLF.
- Sólo incluye 13 pacientes.
- Los criterios que utiliza para realizar el diagnóstico, y sobre todo el tratamiento de síndrome hepatorenal, no están de acuerdo con el concepto actual de este síndrome.

Aunque este estudio se pudo incorporar en el meta-análisis de datos agregados, se decidió excluirlo en ambos meta-análisis (agregado y MDPI) ya que uno de los objetivos del trabajo era comparar ambas metodologías analíticas.

En el siguiente diagrama se detallan las distintas fases de la selección de los trabajos.

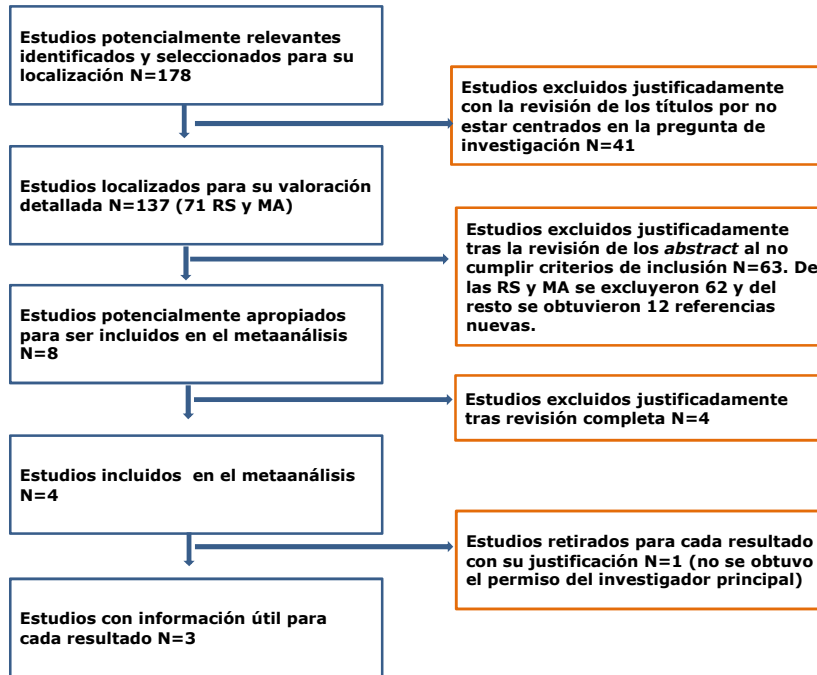


Figura 5. Diagrama de análisis de EECC según la declaración QUORUM

1.7 Características de los estudios seleccionados para el meta-análisis

Las principales características de los estudios seleccionados se presentan a continuación, prestando especial interés a las variables de eficacia (118) (78).

Referencia: MITZNER *ET AL.* (72)

Nivel de calidad: 2+

Estudio y participantes:

- **Conflicto de intereses:** Recibieron ayudas del Ministerio Alemán de Investigación y Tecnología, Gambro (KG, Hechingen) y Teraklin AG (Rostock, Alemania).

Diseño del estudio: Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado

- **Pacientes:** 13 pacientes con cirrosis y síndrome hepatorenal, con una puntuación de Child-Turcotte-Pugh de $12,4 \pm 1,0$ y bilirrubina total sérica de $25,7 \pm 14,0$ mg/dl. Los pacientes recibieron MARS durante 6-8 horas al día, con un máximo de 10 tratamientos. Grupo MARS: 8 pacientes, recibiendo además hemodiafiltración y tratamiento médico estándar. Grupo control: 5 pacientes,

recibiendo el mismo tratamiento que los anteriores, excepto MARS. Criterios de inclusión: >18 años, síndrome hepatorenal, insuficiencia hepática crónica, con al menos 3 de 4 criterios (signos ecográficos de daño crónico, deterioro de la función sintética, hiperbilirrubinemia >15 mg/dl, encefalopatía hepática). Criterios de exclusión: Fallo hepático fulminante, sepsis, hemorragia grave, cáncer, insuficiencia renal, embarazo y enfermedad cardiopulmonar grave.

Mortalidad, supervivencia y seguridad:

- **Variables de resultado:** Supervivencia a los 30 días, variables hemodinámicas y bioquímicas.
- **Seguimiento:** 300 días.
- **Supervivencia:** Grupo MARS: 25,2 ± 34,6 días; Mortalidad al 7º día: 5/8 (62,5%); Mortalidad al día 30: 6/8 (75%). Grupo Control: 4,6 ± 1,8 días; Mortalidad al 7º día (y al día 30): 5/5 (100%); Prolongación de supervivencia (MARS vs Control): p<0.05. Supervivencia global (MARS vs Control): p<0.01

Otros Resultados

- **Presión Arterial Media:** Aumentó en el Grupo MARS y disminuyó levemente en el grupo control, no siendo significativas las diferencias.
 - **Volumen urinario (ml/día):** 4 de 8 pacientes experimentaron un aumento del volumen de orina en el grupo MARS, mientras que no hubo ninguno en el grupo control, si bien las diferencias no fueron significativas.
 - **Actividad de protrombina (%):** Hubo un aumento significativo en el Grupo MARS antes y después del tratamiento (32% ± 13% versus 44% ± 12%. p<0,01).
 - **Sodio sérico (mmol/L):** Hubo un aumento significativo en el Grupo MARS antes y después del tratamiento (130 ± 8 versus 139 ± 7 mmol/L. p<0,01).
 - **Creatinina (mg/dl):** Hubo una reducción significativa en el Grupo MARS antes y después del tratamiento (3.8 ± 1.6 versus 2.3 ± 1.5 mg/dL. p<0,01)
 - **Bilirrubina total (mg/dl):** Hubo una reducción significativa en el Grupo MARS antes y después del tratamiento (26.8 ± 11.6 versus 17.3 ± 7.5 mg/dL. p<0,01).
 - **Albúmina (g/L):** No hubo diferencias significativas en ninguno de los dos Grupos antes y después del tratamiento.
-

Referencia: HASSANEIN ET AL. (68)

Nivel de calidad: 2+

Estudio y participantes:

- **Conflicto de intereses:** No presentan potenciales conflictos de interés.
- **Diseño del estudio:** Ensayo prospectivo, controlado y aleatorizado.
- **Pacientes:** 70 pacientes con cirrosis hepática y encefalopatía hepática de grados 3 o 4 fueron aleatorizados para recibir tratamiento médico habitual con o sin MARS. El tratamiento habitual consistió en lactulosa, neomicina o metronidazol y sulfato de zinc. Un 96% de los pacientes recibieron antibióticos sistémicos. Los pacientes fueron similares al comienzo del estudio. Un 56% presentaban EH grado 3 y un 44%, EH grado 4. Grupo control: 31 pacientes. Los pacientes no recibieron diálisis convencional lo que hubiera sido la comparación ideal. Grupo MARS: 39 pacientes. Recibieron sesiones de 6 horas diarias hasta conseguir una mejora en su encefalopatía de al menos 2 grados respecto a la inicial, realizar un total de 5 tratamientos, abandonar el estudio por trasplante hepático, retirar el consentimiento o fallecer. Criterios de inclusión: >18 años, cirrosis hepática y encefalopatía hepática de grados 3 o 4. Criterios de exclusión: Hemorragia activa, inestabilidad hemodinámica, complicaciones cardiopulmonares graves, necesidad de hemodiálisis, embarazo, intoxicación farmacológica, daño cerebral irreversible, alteración mental de causa no hepática, fallo hepático agudo, carcinoma hepatocelular o receptores de trasplante hepático.

Mortalidad, supervivencia y seguridad:

- **Criterios de valoración:** mejora del grado de encefalopatía hepática, tiempo hasta la consecución de dicha mejora y cambios en variables bioquímicas.
- **Duración del estudio:** 5 días.
- **Seguimiento:** 180 días.
- **Nº de pacientes para el análisis:** se excluyeron 8 pacientes por protocolo, por lo que para los análisis hubo 29 pacientes en el grupo control y 33 en el grupo MARS.
- **Nº de tratamientos MARS:** 108, con duración >4 horas en el 94%. Media de tratamientos: $2,7 \pm 1,5$ por paciente. De las 108 sesiones, 6 (5,5%) tuvieron que interrumpirse debido a complicaciones.

- **Número de muertes:** 19 con MARS, 17 en Control (la diferencia estuvo en los días 6-10 con 4 muertes en MARS y 2 en Control). En los 180 días de seguimiento, en el grupo control fallecieron el 71% de los enfermos y el 23% recibieron un trasplante hepático. En el grupo MARS estos porcentajes fueron del 64% y 26%.
- **Número de efectos adversos graves:** Los efectos adversos incluyeron las muertes. 56 en MARS y 35 en Control. 10 pacientes del grupo MARS presentaron sangrado gastrointestinal (de los que 3 fallecieron), mientras que sólo hubo 1 en el grupo control.
- **% de mejora del grado de encefalopatía hepática:** Número de evaluaciones del grado de encefalopatía hepática con mejoras de al menos 2 grados respecto a la situación basal, dividido por el número total de evaluaciones. Grupo MARS= mediana de 30; grupo control=0, $p=0,044$. La media acumulada del número de mejoras por paciente fue más alta en el grupo MARS ($p<0,01$). Tiempo requerido para lograr mejora en 2 grados de EH: Grupo MARS, 72 horas, grupo control, 108 horas ($p=0,017$).

Otros resultados

- **Creatinina (mg/dl):** En ambos grupos hubo disminución de la creatinina (antes 1,7 mg/dl y después 1,4 mg/dl) estadísticamente significativa en el Grupo MARS (MARS $p=0,001$ y Control $p=0,096$).
- **BUN (mg/dl):** Hubo diferencias significativas ($p=0,0001$) en el Grupo MARS con una reducción del 38%, y no hubo diferencias en el Control.
- **Bilirrubina (mg/dl):** Hubo diferencias ($p=0,064$) en el Grupo MARS con una reducción del 7%.
- **Ácidos biliares (μ mol/l):** Hubo diferencias significativas en ambos Grupos: $p=0,003$ y $p=0,008$ en Grupo MARS y Control, siendo la reducción de un 35% y 30% respectivamente.
- **Aminoácidos ramificados/ Aminoácidos aromáticos:** Un aumento del 26% en el Grupo MARS, siendo estadísticamente significativo ($p=0,031$).
- **Amonio (μ mol/l):** Reducción de un 35% en el Grupo MARS ($p=0,001$).

Referencia: HEEMAN ET AL.(80)

Nivel de Calidad: 2+

Estudio y participantes:

- **Conflicto de intereses:** Recibieron ayudas del Ministerio Alemán de Investigación y de Teraklin AG.
- **Diseño del estudio:** Ensayo controlado y aleatorizado
- **Pacientes:** 24 pacientes aleatorizados. Criterios de inclusión: cirrosis hepática (puntuación de Child-Turcotte-Pugh de 7 o superior), con insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA) y niveles de bilirrubina superiores a 20 mg/dl y sin respuesta al tratamiento médico convencional. Grupo MARS: 12 pacientes recibieron tratamiento médico convencional y un máximo de 10 sesiones de MARS en dos semanas. Grupo control: 12 pacientes recibieron sólo tratamiento médico.

Mortalidad, supervivencia y seguridad:

- **Criterios de valoración:** Criterio de valoración primario: bilirrubina <15mg/dL durante 3 días consecutivos. Criterios secundarios: supervivencia en el hospital, tiempo de protrombina, presión arterial media, encefalopatía hepática, creatinina sérica y ácidos biliares.
- **Seguimiento:** 30 días o hasta el fallecimiento.
- **Supervivencia Grupo MARS:** A los 30 días: 11/12 (91,7%). A los 6 meses: 6/12 (50%); Grupo control: A los 30 días: 6/12 (50%) -muertes producidas en los días 5, 6, 8 (2),10 y 23-. A los 6 meses: 4/6 (66,7%). Supervivencia por intención de tratar a los 30 días: 50% en el grupo MARS frente al 8,3% en el grupo control (p=0,069).
- **Efectos adversos:** Asociados a MARS. Los más frecuentes fueron anemia (50%) coagulopatía (25%), fiebre o sepsis (16%), entre otros (desorientación, disnea, punción arterial relacionada con el catéter, deterioro clínico, hemorragia o parestesias). Asociados a la enfermedad hepática: Fueron más frecuentes en el Grupo Control los trastornos hidroelectrolíticos, así como el deterioro renal y de la encefalopatía hepática.

Otros resultados

- **Child Pugh Score:** No se observaron cambios significativos entre el grupo MARS y el grupo control en los valores absolutos a las 4 semanas.
- **Presión arterial media (mm Hg):** Incremento significativo en el grupo MARS y descenso en el grupo control (no se aportan los datos en el manuscrito).

- **Función renal:** Empeoramiento en 1/12 (8,3%) en el grupo MARS y en 7/12 (58,3%) del grupo control ($p < 0,05$)
 - **Grado de encefalopatía hepática:** Mejora significativa en el grupo MARS y empeoramiento en el grupo control (no se aportan los datos en el manuscrito).
 - **Tiempo de protrombina:** No hubo cambios significativos ni en el grupo MARS ni en el control (no se aportan los datos en el manuscrito).
 - **Bilirrubina:** El criterio de valoración primario fue conseguir una bilirrubina $< 15\text{mg/dL}$ durante 3 días consecutivos. Se obtuvo en 5/12 (41,7%) del grupo MARS y en 2/12 (16,6%) del grupo control. En el grupo MARS se consiguió en los días 3,6, 6,8 y 21 y en los controles, en los días 17 y 24 (no significativo). No hubo cambios significativos entre el grupo MARS y el grupo control a los 30 días para ácidos biliares y bilirrubina.
 - **Creatinina:** Hubo una reducción significativa tras el tratamiento en el grupo MARS: 0,84 (IC 0,5-2,3) frente a 1,4 (IC 0,5-3,7) antes del tratamiento.
-

Referencia: BAÑARES ET AL.(81)

Nivel de Calidad: 2+

Estudio y participantes:

- **Conflicto de intereses:** Gambro Lundia AB, 2ConduCT, G.E.M. mbh Meerbusch y DatInf.
- **Diseño del estudio:** Ensayo controlado y aleatorizado de asignación paralela. Multicéntrico, con participación de 18 centros de 9 países europeos.
- **Pacientes:** 189 (156 fue analizados tras la exclusión de 33 por no cumplir con criterios de inclusión o con el protocolo de análisis). Grupo MARS: 95 pacientes, recibiendo además tratamiento médico estándar. Grupo control: 94 pacientes, recibiendo el mismo tratamiento que los anteriores, excepto MARS. Criterios de inclusión: Pacientes con descompensación grave de hepatopatía crónica, con hiperbilirrubinemia no obstructiva y al menos uno de los siguientes criterios: síndrome hepatorenal sin evidencia de reducción del volumen vascular, encefalopatía hepática igual o superior al grado 2, hiperbilirrubinemia progresiva.
- **Nº tratamiento e intensidad:** Hasta 10 sesiones de 6-8 horas por sesión. Las primeras cuatro sesiones de tratamiento se debían administrar por protocolo en los primeros 4 días del estudio.

Mortalidad, supervivencia y seguridad: Su objetivo era evaluar la eficacia del sistema MARS sobre la mortalidad y el curso clínico de pacientes con agudización de hepatopatía crónica:

- **Variables de resultado y seguimiento:** Criterio de valoración primario: supervivencia libre de trasplante en comparación con el tratamiento médico estándar (seguimiento de 28 días). También supervivencia por intención de tratar y por protocolo. Criterios de valoración secundarios: Supervivencia libre de trasplante a los 90 días, evolución de los parámetros de laboratorio entre los días 4 y 21, evolución de la encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal, y estancia hospitalaria y en unidades de cuidados intensivos.
- **Supervivencia:** La supervivencia a los 28 días fue similar en los dos grupos, incluso después de ajustar por las variables de confusión. Supervivencia por intención de tratar MARS vs Control a los 28 días: no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.
- **Seguridad:** No hubo diferencias en eventos adversos.

Otros Resultados

- **Encefalopatía hepática:** Mejora en el grado de encefalopatía hepática en el Grupo MARS (de grado II-IV a grado 0-I; 62,5% frente a 38,2%, $p=0,07$).
- **Síndrome hepatorenal:** No hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con SHR en ambos grupos. Sin embargo, la proporción de pacientes que revirtieron el SHR (creatinina inferior a 1,5 mg/dL en el día 4) fue mayor en los pacientes tratados con MARS (MARS: 16/34 [47.1%] versus SMT: 10/38 [26.3%] OR: 0.40; 95% CI 0.15-1.07; $p=0,07$).
- **MELD score:** No hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con MELD superior a 20 en ambos grupos.
- **Creatinina (mg/dl):** Disminución de un 20% de los niveles de creatinina en el Grupo MARS en el día 4 del tratamiento frente a un 6,4% en el grupo control ($p=0,02$).
- **Bilirrubina total (mg/dl):** Disminución de un 26,4% en los niveles de bilirrubina en el Grupo MARS en el día 4 del tratamiento frente a un 8,9% en el grupo control ($p=0,001$).

La encefalopatía hepática al inicio del estudio, la puntuación MELD basal y los niveles de creatinina y bilirrubina en el momento de la inclusión fueron variables predictoras de la mortalidad a los 28 días.

2. Meta-análisis convencional

2.1 Medidas de efecto y métodos de combinación de los resultados: tipos, métodos estadísticos empleados e intervalos de confianza

-Medidas y combinación: Las medidas fijadas para cuantificar los efectos fueron la *odds ratio* para las variables de respuesta binaria muerte/supervivencia, niveles de bilirrubina sérica por debajo del valor umbral determinado y mejora en la encefalopatía hepática de dos grados según los criterios de West-Haven.

-Modelos estadísticos: Se analizó la presencia de heterogeneidad significativa en lo que respecta a las variables de resultado aplicando posteriormente el modelo apropiado (efectos fijos de Peto o efectos aleatorios de DerSimonian y Laird). Se desarrolló un modelo de efectos aleatorios en el caso en el que no hubo homogeneidad, el cual tiene en cuenta la heterogeneidad de los resultados entre estudios además de su propia varianza (pese a que concede demasiado peso a estudios con un tamaño muestral pequeño).

-Representación gráfica: Se utilizó el gráfico de efectos o “*forest plot*” ya que es un elemento básico de presentación de resultados en cualquier meta-análisis al facilitar una fácil y rápida interpretación. En esta forma de presentar los resultados en el eje de abscisas se representa la medida de efecto y en el eje de ordenadas los diferentes estudios analizados con un símbolo (habitualmente un cuadrado o un rombo) para indicar el valor medio de cada estudio y una línea horizontal que delimita el intervalo de confianza para ese resultado. Los estudios se ordenan a lo largo del eje vertical. También se indica con una línea vertical el punto de ausencia de efecto, de tal manera que podemos distinguir en qué estudios el resultado fue positivo y en cuáles fue negativo, dependiendo de a qué lado de la línea se sitúa el valor medio, y distinguir aquéllos con resultado estadísticamente significativo: aquéllos cuyo intervalo de confianza se encuentra por completo en una de las zonas, sin cruzar la línea vertical que las delimita. En la parte inferior del gráfico se ubica el resultado combinado o global del meta-análisis, también con su intervalo de confianza.

2.2 Análisis de heterogeneidad

La prueba más ampliamente utilizada es la Q de Cochran que verifica hasta qué punto los resultados que provienen de diferentes estudios pueden ser resumidos en una sola media (119). De acuerdo a las recomendaciones en relación con este punto se utilizó un nivel de rechazo en esta prueba de al menos 0,1 en lugar del tradicional 0,05. Igualmente se utilizó el índice denominado I^2 , de más fácil interpretación, que mide el grado de inconsistencia entre los resultados de los diferentes estudios, expresado como la proporción de la variación entre los estudios respecto de la variación total. Es decir, la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad (120).

Dependiendo de los valores obtenidos en el índice de heterogeneidad se consideró como baja si era menor del 30%, entre un 30-50% moderada, y por encima de estas cifras, alta.

Se planteó *a priori* la posibilidad del uso de distintas técnicas estadísticas exploratorias de las causas de heterogeneidad para analizar las causas de la heterogeneidad en caso de que el valor obtenido fuera alto. Las más habituales son el análisis de sensibilidad y análisis de subgrupos o la meta-regresión.

Es importante señalar que cuando se habla de heterogeneidad estadística se describe una cuantificación matemática de la discrepancia en el resultado numérico entre los valores de los diferentes estudios y por tanto un valor puramente numérico. Así, si los datos agrupados en el meta-análisis son clínicamente homogéneos se podría ignorar la heterogeneidad estadística. La heterogeneidad clínica se refiere a las diferencias en la tipología de los estudios, como pueden ser las características de las personas incluidas (edad, grado de gravedad de la patología, etc.), aspectos del diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión, tasas de pérdidas de seguimiento, diferencias en cuanto a la intervención (como dosis empleadas o duración del tratamiento), tratamientos concomitantes, etc. Estos aspectos fueron igualmente tenidos en cuenta en el análisis de heterogeneidad.

2.3 Análisis de sensibilidad y subgrupos planificados *a priori*

A través del análisis de subgrupos se suelen localizar aquellos estudios en los que la variable resultado es más alta o más baja para buscar características comunes que hubieran podido contribuir al resultado similar. Este análisis se suele complementar con el gráfico de L'Abbé que representa la relación entre resultados en función de la pertenencia a los diferentes subgrupos. La presencia de grupos dispersos en este

gráfico es signo de heterogeneidad, mientras que si están agrupados en una zona más estrecha traducen resultados más homogéneos (110). Por tanto, esta estratificación o análisis de subgrupos permite comprobar el resultado del meta-análisis y obtener una nueva medida en cada subgrupo que *a priori* hayamos establecido como potencial para ser causa de la heterogeneidad.

El análisis de sensibilidad verifica el cambio en la estimación del efecto global del meta-análisis cuando se excluyen determinados estudios en el mismo, de forma que repite el meta-análisis cada vez que extrae un estudio estimando lo que contribuye cada estudio al efecto global, prescindiendo finalmente de aquellos estudios que modifican más este efecto. Por tanto, se lleva a cabo repitiendo el meta-análisis tantas veces como estudios seleccionados, de forma que cada vez se omite un estudio y se combinan los restantes, pudiéndose concluir que los resultados son robustos si todos apuntan a la misma dirección.

Finalmente, la metarregresión incorpora a una ecuación de regresión logística características de los estudios o de los sujetos incluidos que aparecen como variables independientes o explicativas. También se puede representar gráficamente, pero al igual que el análisis de subgrupos, es exploratoria y los resultados se han de interpretar con cautela. También el gráfico de Galbraith representa informalmente la heterogeneidad a través del efecto medio entre el estadístico z en el eje x y el inverso del error estándar en el eje y , con lo que los estudios homogéneos se alinean alrededor de la línea central de la figura o se alejarán de esta posición si hay mayor heterogeneidad estadística (121).

Si bien *a priori* se debe plantear una valoración formal de las fuentes de la heterogeneidad, en nuestro caso no se realizaron análisis de subgrupos dado el escaso número de estudios.

2.4 El sesgo de publicación

Está ampliamente demostrado que los estudios con resultados positivos, con mayor número de pacientes, o redactados en determinados idiomas tienen mayor probabilidad de ser publicados (y por tanto de aparecer en fuentes bibliográficas). Para tal fin se realizó un gráfico *funnel plot* (o del embudo), en el que se representa en el eje vertical el tamaño de la muestra y en el horizontal la medida del efecto, localizándose con una línea vertical la medida del efecto global del meta-análisis en torno del cual se

agrupan los diferentes estudios en función de su contribución al efecto global. Este es un método sencillo e intuitivo pero muy subjetivo al estar sujeto a la interpretación. La prueba de correlación de rangos de Begg y Mazundar, el método de regresión de Egger o el meta-análisis acumulativo (que realiza meta-análisis añadiendo estudios de uno en uno desde el más preciso al más impreciso), también buscan, con diferentes limitaciones, evaluar este sesgo. Así, se evaluaron el número de estudios negativos realizados y no publicados para modificar el sentido de una posible conclusión positiva, de forma que al valorar la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto se obtiene una idea más exacta de la robustez de la medida final (122).

2.5 Programa informático

Se utilizó el programa informático con módulo específico para la realización de meta-análisis de datos agregados *MedCalc Statistical Software*.

3. Meta-análisis de datos individuales

A partir del mismo protocolo de estudio, revisión sistemática e identificación de estudios para realización de este tipo de meta-análisis se decidió la idoneidad de realizar un meta-análisis de datos individuales y se hizo la planificación y coordinación de éste, estableciendo contacto con los investigadores que realizaron los estudios (111).

3.1 Obtención y validación de datos

Se realizó la petición y validación de los datos individuales de cada estudio y se analizaron individualmente los ensayos.

-Decisión de qué datos solicitar

El conjunto mínimo de datos que se solicitó fue:

- identificador del paciente
- tratamiento asignado
- etiología

- edad
- sexo
- Grado de Encefalopatía Hepática
- MELD (si no se recogía esta variable se procedió a su cálculo mediante las variables individuales de las que procede)
- CHILD (si no se recogía esta variable se procedió a su cálculo mediante las variables individuales de las que procede)
- CLIF score (si no se recogía esta variable se procedió a su cálculo mediante las variables individuales de las que procede)
- Presión Arterial Media (PAM)
- SO_2/FiO_2
- Bilirrubina (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)
- Na (mEq/L)
- Leucocitos ($\times 10^3/\mu L$)
- Plaquetas ($\times 10^3/\mu L$)
- INR
- Fracaso de Órganos (n)
- N° sesiones MARS
- Duración de cada sesión MARS (horas)
- Eventos adversos

Se solicitó también la fecha de aleatorización y la de resultado/s final/es para posteriormente utilizarlas en el análisis “tiempo al evento”.

Se verificó que la lista de variables estaba presente en los estudios seleccionados.

-Recogida de datos. Se estableció el formato de datos en el que se obtendrían los mismos.

-Comprobación de los datos. Se realizó con el objetivo de garantizar la validez, la integridad de la aleatorización y la exhaustividad en el seguimiento. Los problemas detectados (datos no disponibles, errores obvios, inconsistencias entre variables o valores extremos) se resolvieron con los investigadores de cada estudio.

-Comprobación de la integridad de la aleatorización y procedimiento de seguimiento. Los datos recopilados correspondían a todos los pacientes

aleatorizados para poder realizar el análisis por intención de tratar. Se verificó si las variables pronósticas estaban equilibradas en los diferentes brazos de tratamiento.

-Seguimiento. Debido a que el principal resultado era la supervivencia, tenía especial importancia asegurar que el seguimiento estaba actualizado y equilibrado en ambos brazos del tratamiento.

-Gestión de datos o estudios que no pueden ser incorporados. No se pudieron obtener los datos de uno de los estudios seleccionados pero, ya que se consiguió obtener en torno al 95% del total de pacientes pertenecientes a estudios aleatorizados, se consideró que los datos no disponibles no cambiarían el resultado del meta-análisis. Se planteó como alternativa la incorporación del estudio utilizando los datos agregados, aunque se desestimó ya que impedía la comparación de ambas metodologías.

3.2 Análisis de los datos

Especialmente centrado en el análisis del “tiempo al evento”, en este caso, supervivencia.

Se realizaron las siguientes asunciones en el tratamiento de las variables principales:

-En los casos en los que no se disponía del valor de la variable *saturación de O₂*, se asumió que era la fracción inspirada de oxígeno en el aire ambiental (Fi O₂= 0,21) en los pacientes sin ventilación mecánica. Se consideró como fracaso respiratorio cuando el paciente estaba en ventilación mecánica.

-En los casos en que no se disponía del *valor de INR*, se hizo una aproximación a partir de la fracción de protrombina de la siguiente forma: se hizo una conversión desde el índice de Quick (%) a tiempo de protrombina en segundos, basada en la proporcionalidad inversa de ambos parámetros. A partir del tiempo de protrombina en segundos se hizo una conversión hasta el INR, basándonos en la fórmula de cálculo habitual (teniendo en cuenta que el ISI –Índice de Sensibilidad Internacional- considerado en nuestro caso fue de 0,98):

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

-Para el cálculo del Grado de IHCA y puesto que se carecía de datos precisos en relación con la administración de vasopresores, se asumió como máximo un valor de dos puntos (en lugar de los 3 contemplados en la definición de la puntuación original de la categoría Circulatorio) por lo que hay que tener en cuenta que se corre el riesgo de infraestimación en esta variable.

-Se consideró como mejora en la encefalopatía hepática ante un descenso del grado de EH superior a dos o más grados de acuerdo a los criterios de West Haven).

-Se consideró como mejora en la función renal cuando la creatinina bajó por debajo de 1,5 mg/dL.

-Con la finalidad de explorar la influencia de la intensidad de tratamiento (ver más adelante) se establecieron dos categorías diferentes, a partir de la mediana de la variable “número de sesiones”:

- Terapia de *Baja Intensidad*: Tratamiento médico estándar con un número **<4 sesiones** de tratamiento con MARS (incluyendo los pacientes con 0 sesiones)
- Terapia de *Alta Intensidad*: Tratamiento médico estándar con un número **> 0 = a 4 sesiones** de tratamiento con MARS

-Eventos adversos: Puesto que no se disponía de códigos previos estandarizados de esta variable en cada uno de los estudios, se realizó un análisis paciente a paciente por parte de un único investigador agrupando los eventos adversos en diferentes categorías.

Se realizó un modelo en una etapa al valorarse como más ventajoso para el logro de los objetivos, y se realizaron los siguientes análisis:

*Análisis general: En un primer momento cada estudio individual se analizó de la siguiente forma: las variables continuas se describieron mediante la media y la desviación estándar y las cualitativas mediante el número de observaciones y porcentaje. Se utilizó el test de X^2 , t de Student y ANOVA en cada caso para el estudio de las diferencias entre grupos.

Se verificó la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de cada uno de los grupos de tratamiento.

Tanto las características generales como las relacionadas con el fracaso de órganos fueron medidas al 4º día en ambos grupos de tratamiento ya que los 4 estudios aportaban información de la evaluación realizada en este momento; por otra parte, la

evaluación de la gravedad de la IHCA entre los días 3 y 7 ha sido recientemente recomendada como el mejor momento para la definición del curso clínico en la IHCA (123).

*Análisis de “tiempo al evento”: El evento de interés principal fue la supervivencia, construida a partir del intervalo de tiempo entre la asignación al azar y la muerte (tiempo hasta la muerte). Este análisis es especialmente importante para determinar no sólo si ha ocurrido el evento de interés, sino también en qué momento ocurrió y su velocidad de aparición. El límite temporal de seguimiento fue de 30 días lo que permite valorar el efecto precoz de la terapia; además, los 3 estudios seleccionados contenían información que permitía valorar la mortalidad en este momento.

El método no paramétrico de Kaplan-Meier fue utilizado para estimar la probabilidad de supervivencia. Este método es especialmente útil cuando se utilizan muestras pequeñas pero también cuando se conocen los tiempos individuales. Las diferencias en la probabilidad en los distintos grupos fueron evaluadas mediante el “*log-rank test*”. En los casos en los que fue más adecuado se utilizó el test de Breslow-Wilcoxon para la comparación de las curvas de supervivencia.

*Análisis de subgrupos: Para el análisis de subgrupos se utilizaron las siguientes variables, algunas de las cuales se recalcularon a partir de las variables basales:

- edad
- sexo
- etiología
- MELD
- CHILD
- CLIF score
- Grado ACLF
- Presión Arterial Media (PAM)
- Bilirrubina
- Creatinina
- Na (mEq/L)
- Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
- Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
- INR
- Mejora en función renal

- Mejora en la encefalopatía hepática
- Intensidad de tratamiento (ninguna sesión MARS, MARS poco intensivo (menos o igual a 4 sesiones), MARS muy intensivo (más de 4 sesiones).

*Análisis adicionales: Las variables que resultaron significativas en el análisis de Kaplan-Meier fueron incluidas en el análisis multivariante. Se desarrolló un modelo de riesgos proporcionales de Cox con la finalidad predictiva de valorar de forma conjunta y ajustada todas las variables que pudieran estar más relacionadas con el riesgo de muerte. Este modelo proporciona unos coeficientes que son usados para obtener el parámetro de la fuerza de asociación, el *hazard ratio*, HR o razón de tasas instantáneas con una lectura similar a la OR. El HR es la diferencia entre dos curvas de supervivencia o dicho de otra forma, la reducción del riesgo del grupo tratamiento comparado con el grupo control, durante el tiempo de seguimiento (124).

El método empleado para la introducción de las variables en el modelo fue el de pasos sucesivos hacia atrás, utilizando como criterio de entrada aquellas variables que habían resultado significativas en el modelo univariado con una $p < 0,10$.

Por último, se realizó un análisis de la seguridad a partir de las frecuencias observadas de los eventos adversos en los diferentes grupos.

3.3 Programa informático

El tratamiento de datos y análisis estadístico se realizó mediante el programa *PASW Statistics 18* y *Statistical Analysis System (SAS) 9.4*.

En todo el trabajo, la gestión de las referencias bibliográficas se realizó usando el programa *EndNote X4 Bld 4845*.

VI. RESULTADOS

VI. RESULTADOS

1. Revisión sistemática

El resumen de las principales características de cada uno de los diseños de los estudios seleccionados en la revisión sistemática, que ya se han descrito más ampliamente en el último apartado de la Metodología, se muestra en la Tabla 5:

Autor (año)	Diseño	n	Criterios de inclusión	Criterio de Exclusión	"End points"	Resultados principales	Esquema de tratamiento
Heeman et al. 2002	Ensayo Clínico Aleatorizado	24	Pacientes con cirrosis descompensada (Bil>20mg/dL sin respuesta al tratamiento médico estándar)	Obstrucción biliar, imposibilidad de tratamiento extracorpóreo, comorbilidades asociadas a mala evolución, coma de origen no hepático, cirugía mayor durante el mes previo, embarazo, síndrome hepatorenal (tipo I and tipo II).	Mortalidad. Descenso de bilirrubina (<15 mg/dL 3 días consecutivos). Seguridad. Mejora de parámetros clínicos y bioquímicos.	Aumento de la supervivencia a los 30 días. Descenso de bilirrubina. Mejora en fallo renal y encefalopatía hepática.	Hasta 10 sesiones.
Hassanein et al. 2007	Ensayo Clínico Aleatorizado	70	Pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática grado 3 ó 4 (Criterios West Haven)	Pacientes con hemorragia activa, inestabilidad hemodinámica, complicaciones agudas cardiopulmonares, embarazo, terapia sustitutiva renal, intoxicación por drogas o daño cerebral irreversible o causas no hepáticas de estado mental alterado, fallo hepático agudo, carcinoma hepatocelular o haber recibido un trasplante de hígado.	Mortalidad. Mejora de la encefalopatía en (>2 grados del estado basal) y tiempo hasta la primera mejora. Tolerabilidad. Seguridad.	Mejora en la encefalopatía hepática más frecuente y temprana.	5 días o hasta que el paciente consiguiera una mejora de 2 grados en la encefalopatía hepática (6 h/ sesión)
Bañares et al. 2013	Ensayo Clínico Aleatorizado	189	Paciente con IHCA con Bil>20 mg/dL y/o encefalopatía hepática >grado II y/o SHR	Ictericia progresiva consecuencia del curso natural de la cirrosis o colestasis extrahepática, nivel de plaquetas menor de 50,000/mm ³ , <i>international normalized ratio</i> (INR) >2.3 o sospecha de coagulación intravascular diseminada, necesidad de terapia renal sustitutiva o enfermedad renal crónica, infección no controlada, sangrado activo en el momento de la inclusión, carcinoma hepatocelular >4 cm de diámetro o trombosis portal tumoral o no tumoral, enfermedad cardiopulmonar grave, inestabilidad hemodinámica, cirugía mayor en las últimas 4 semanas o VIH.	Mortalidad (28 y 90 días). Mejora en parámetros bioquímicos.	No cambios en supervivencia ni efectos adversos. Mejora de la encefalopatía y síndrome hepatorenal.	Hasta 10 sesiones (6-8 h)

Mitzner et al. 2000	Ensayo Clínico Aleatorizado	13	Pacientes con síndrome hepatorenal tipo I de alto riesgo (niveles de bilirrubina > o =15 mg/dL). Enfermedad Hepática Crónica (daños crónicos en ecografía, hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática, alteraciones de la función de síntesis).	Fallo hepático fulminante. Sepsis que no responde a tratamiento antibiótico. Hemorragia aguda grave. Enfermedad maligna. Fallo renal obstructivo/crónico. Embarazo. Enfermedades cardiopulmonares graves.	Mortalidad. Mejora en parámetros bioquímicos.	Aumento de la supervivencia a los 7 y 30 días. Descenso de bilirrubina y creatinina. Aumento de INR y niveles de sodio.	1-10 sesiones (6-8 h)
---------------------	-----------------------------	----	--	---	---	---	-----------------------

Tabla 5. Características de los estudios seleccionados en la revisión sistemática

Los resultados de los estudios seleccionados en la revisión sistemática que cumplieron con los criterios de inclusión y de calidad establecidos en este trabajo son los siguientes:

1.1 Características de los pacientes: población e intervención

Población: En los cuatro estudios los pacientes aleatorizados presentaban IHCA diagnosticada de forma explícita o a partir de los criterios previamente especificados (es decir, pacientes con cirrosis compensada que presentan uno o más de los siguientes criterios: SHR, EH grave y bilirrubina sérica mayor de 20 mg/dl). Se debe señalar que en el estudio de Heemann se excluyen los pacientes con SHR tipo I y II.

Intervención: Dada la ausencia de datos relativos a la duración óptima del tratamiento, la estrategia de soporte hepático consta de un número variable de sesiones de circulación extracorpórea de varias horas de duración. La duración de las sesiones en todos los estudios es de 6 a 8 horas por sesión. Sin embargo el número de sesiones difiere en cada estudio (un mínimo de 1 y máximo de 10 en el estudio de Mitzner et al. (72)), aunque lo más habitual sea un número mayor de 5 sesiones, hasta un máximo de 10 sesiones como ocurre en 3 de los 4 estudios (el trabajo de Bañares et al. además excluye del análisis final a los pacientes que recibieron menos de 3 sesiones).

1.2 Supervivencia

Todos los estudios presentan resultados acerca de mortalidad. Sólo el trabajo de Bañares et al. (81) presenta la potencia estadística suficiente para demostrar la reducción con intervalos de confianza relativamente estrechos; sin embargo, en este estudio no hay diferencias en supervivencia entre los dos grupos de tratamiento. En 2

estudios (72, 80) se detectó un aumento de la supervivencia estadísticamente significativo a los 30 días en los pacientes que recibieron MARS. Además, un trabajo detecta diferencias en la mortalidad, pero sin que éstas sean estadísticamente significativas (68).

1.3 Encefalopatía hepática

Tres de los 4 estudios seleccionados, consideran entre los resultados de la intervención la evolución de la EH, aunque utilizan diferentes metodologías para su valoración. Se considera una mejora en la EH la disminución de uno o más grados en el estudio de Heeman et al., en 2 o más grados en el trabajo de Hassanein, y desde el grado II-IV a grado 0-I en el estudio de Bañares (uno o más grados). En los 3 estudios principales se evidenció una mejora en la encefalopatía hepática.

1.4 Función renal

En todos los estudios hubo un descenso de la creatinina sérica. En el estudio de Hassanein et al., disminuyó en ambos grupos siendo significativa la diferencia antes y después de la intervención MARS, pero no al comparar la disminución entre el grupo que recibió la intervención con el que recibió el TME. Bañares et al., también encontraron una disminución importante de los niveles de creatinina en el Grupo MARS vs TME en el día 4 del tratamiento ($p=0,02$). Además, la proporción de pacientes con una creatinina sérica por debajo de 1.5 mg/dl en el día 4 en pacientes con SHR al inicio del estudio tendió a ser mayor en los pacientes que recibieron MARS.

Finalmente, Mitzner y Heemann et al. también encontraron diferencias remarcables en este parámetro, que resultaron estadísticamente significativas.

1.5 Valores hemodinámicos: presión arterial y otros

Mitzner y Heemann et al. muestran entre la lista de sus resultados cambios en la presión arterial. Hassanein et al. no reporta información acerca de este resultado. Los dos primeros concluyen que hay una mejora de la presión arterial en pacientes tratados con MARS, que es considerada evidente por Heemann et al., aunque el trabajo de Mitzner et al no es capaz de demostrar significación estadística. Por último, en el estudio RELIEF tampoco se informa de resultados en parámetros hemodinámicos.

1.6 Parámetros bioquímicos: bilirrubina y otros

En tres estudios hubo un descenso de la bilirrubina sérica (Mitzner, Heemann y Bañares). Además, el aumento de la bilirrubina sérica, además del MELD y la encefalopatía hepática de base, son variables que predicen mortalidad a los 28 días en el estudio RELIEF.

Con respecto a otros parámetros bioquímicos, Heemann et al. demuestran una mejora significativa de los niveles de aniones orgánicos y ácidos biliares. En el trabajo de Hassanein et al. aparece una mejora en los niveles de amonio, ácidos biliares y urea en el grupo tratado con MARS.

1.7 Seguridad

La seguridad de la intervención se analiza en todos los estudios seleccionados. Heemann, Hassanein y Bañares et al. evalúan la seguridad de la intervención de una manera estandarizada. El primero detecta dos eventos adversos asociados al tratamiento MARS: fiebre y sepsis, probablemente relacionados con el catéter. En el segundo, dos pacientes se vieron forzados a abandonar el tratamiento debido a la inestabilidad hemodinámica, tres recibieron más cantidad de transfusión plaquetaria que los demás y tres sufrieron hemorragia gastrointestinal. En el trabajo de Bañares et al. se analiza la incidencia y gravedad de los eventos adversos por un comité independiente. Los eventos adversos más frecuentes en ambos grupos (% evento adverso en Grupo MARS/% evento adverso en Grupo TME) fueron la infección bacteriana (59/49), las hemorragias (17/9) y la neumonía (27/32). El estudio de Mitzner et al. no refiere esta información de forma estandarizada pero detecta, entre los pacientes tratados con MARS, uno con trombocitopenia y uno que requiere una derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS) y que muere por complicaciones relacionadas con la derivación.

Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a eventos adversos globales entre ambos grupos de tratamiento en ninguno de los estudios que informaban acerca de la seguridad del tratamiento.

2. Meta-análisis convencional

Como se definió previamente, y con la finalidad de comparar el impacto de la metodología analítica empleada en la robustez de los resultados, el estudio de Mitzner et al. no se incluye en ninguno de los meta-análisis (convencional y MDPI) realizados en la presente tesis.

2.1 Eficacia en variables intermedias y en supervivencia

- **Efecto del tratamiento MARS en la mortalidad**

Los 3 estudios incluyeron información acerca de la mortalidad a los 30 días, por lo que se pudo estudiar esta variable de forma agregada.

La Tabla 6 muestra la *odds ratio* y los intervalos de confianza para la mortalidad, según si el paciente ha recibido terapia MARS o tratamiento médico estándar, en cada estudio y en los dos modelos empleados para ver las diferencias en las estimaciones.

Estudio	OR (IC 95%)	IC 95% Límite superior	IC 95% Límite inferior	Muertes Control	Muertes MARS
Heeman	0,091	0,009	0,943	6/12	1/12
Hassanein	0,782	0,304	2,015	17/31	19/39
Bañares	1,774	0,930	3,387	29/85	34/71
Modelo de efectos fijos	1,122	0,680	1,851	52/128	54/122
Modelo de efectos aleatorios	0,779	0,238	2,546	52/128	54/122

Tabla 6. Meta-análisis convencional; análisis de mortalidad (OR e IC 95% para la variable mortalidad)

En este meta-análisis, no se puede demostrar un aumento en la supervivencia en los pacientes tratados mediante MARS frente a aquellos que sólo recibieron tratamiento médico estándar (OR 0,77 (IC 95%: 0,23-2,54; p=0,68) como se puede ver en el *forest plot* representado en la Figura 6, sin que haya grandes variaciones según el modelo empleado (de efectos fijos o aleatorios). Además, las pruebas de heterogeneidad mostraron grandes diferencias entre los estudios (Q Cochran=6,92, p=0,03; $I^2 = 71,1\%$, IC 95%= 1,80-91,50).

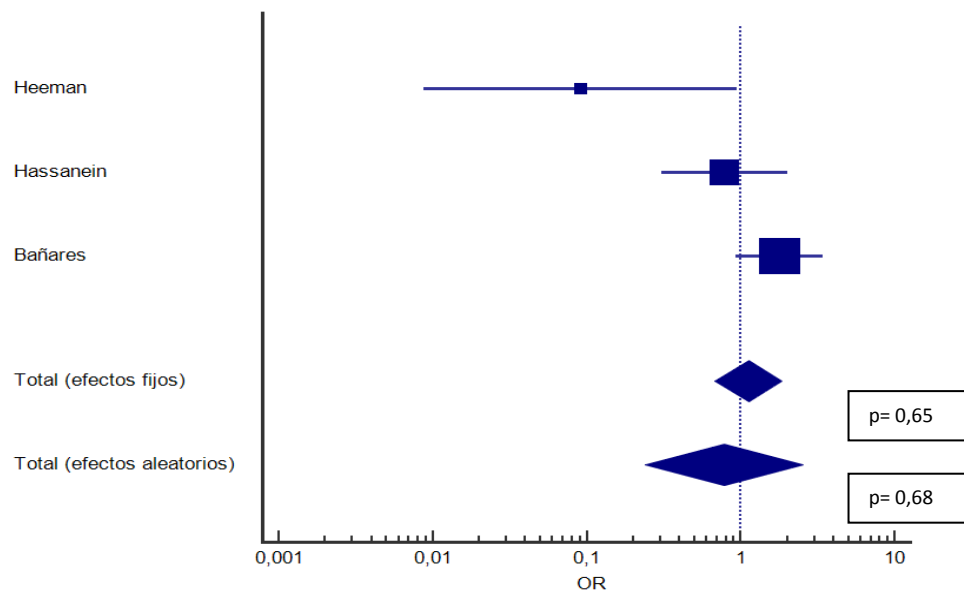


Figura 6. *Forest Plot* del tratamiento MARS vs TME en la variable mortalidad

- **Efecto de MARS en los niveles de bilirrubina**

Aunque se pretendía estudiar esta variable, no se pudo realizar la medida para los niveles de bilirrubina, ya que no todos los estudios aportaban esta información agregada.

- **Efecto de MARS en el grado de encefalopatía hepática**

Los 3 estudios aportaron datos acerca de la mejora en el grado de encefalopatía hepática según los criterios de West-Haven.

La Tabla 7 muestra la *odds ratio* y los intervalos de confianza para la variable mejora en el grado de encefalopatía en cada estudio y en los dos modelos empleados para ver las diferencias en las estimaciones.

Estudio	OR (IC 95%)	IC 95% Límite superior	IC 95% Límite inferior	Mejora de la EH Control	Mejora de la EH MARS
Heeman	625	11,474	34043	0/12	12/12
Hassanein	2,53	0,962	6,675	12/31	24/39
Bañares	2,03	1,072	3,858	33/85	40/71
Modelo de efectos fijos	2,82	1,722	4,649	45/128	76/122
Modelo de efectos flectorios	4,03	0,965	16,597	45/128	76/122

Tabla 7. Meta-análisis convencional; análisis de la mejora en el grado de encefalopatía hepática (OR e IC 95%)

Según los resultados del meta-análisis (Figura 7), el uso de MARS supone una mejora de la encefalopatía hepática 4 veces mayor que el tratamiento médico estándar por sí solo (OR 4,03; IC 95%: 0,96-16,56; p=0,056; modelo de efectos aleatorios). Aunque en el estudio de la heterogeneidad los estudios diferían considerablemente (Q Cochran= 8,07, p= 0,01; I² = 75%; p = 0,01), la heterogeneidad clínica no parece tan importante. Si atendiendo a la falta de heterogeneidad clínica se hubiera empleado el modelo de efectos fijos, el estimador agregado indica la presencia de un efecto beneficioso estadísticamente significativo (OR=2,82; IC 95 % 1,72-4,64; p= 0,001).

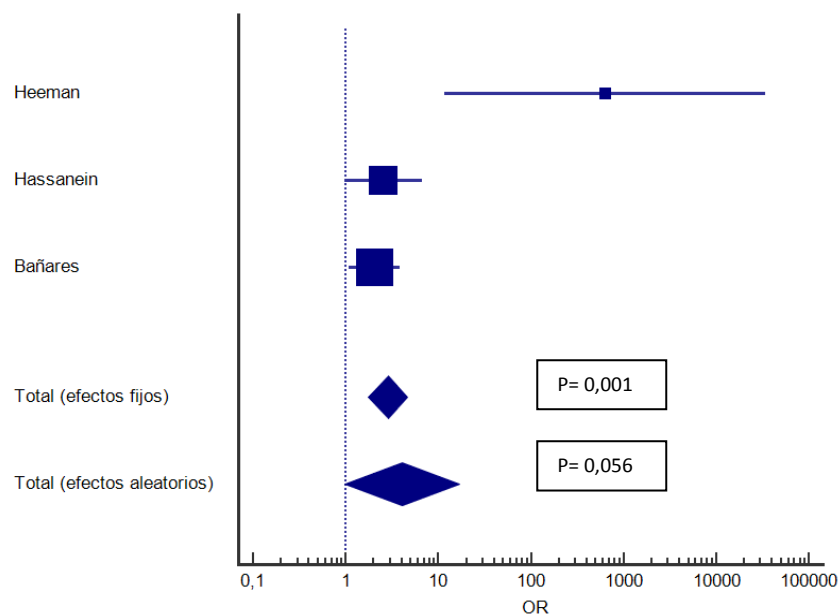


Figura 7. Forest Plot del tratamiento MARS vs TME en la variable mejora de la encefalopatía hepática

2.2 Análisis de sensibilidad y de subgrupos

A pesar de que un análisis formal de sensibilidad pudiera haber evaluado las posibles fuentes de heterogeneidad, se decidió no realizarlo dado el escaso número de estudios incluidos. En este sentido, la realización de un análisis de subgrupos que pudieran explicar la heterogeneidad de los efectos en la supervivencia en función de determinadas variables, como por ejemplo la gravedad del grado de encefalopatía hepática, hubiera sido otra alternativa; sin embargo, el limitado número de trabajos y los diferentes criterios de inclusión entre estudios con respecto a la propia encefalopatía, aconsejaría no proseguir con esta valoración de las fuentes de heterogeneidad en el meta-análisis de datos agregados.

2.3 Sesgo de publicación

El sesgo de publicación evaluado mediante el gráfico en embudo o *funnel plot* se muestra en el Figura 8. A pesar de la escasez de estudios, y por tanto, de la poca utilidad de esta prueba en este caso, pudiera interpretarse como una apariencia de asimetría y por tanto un posible sesgo de publicación.

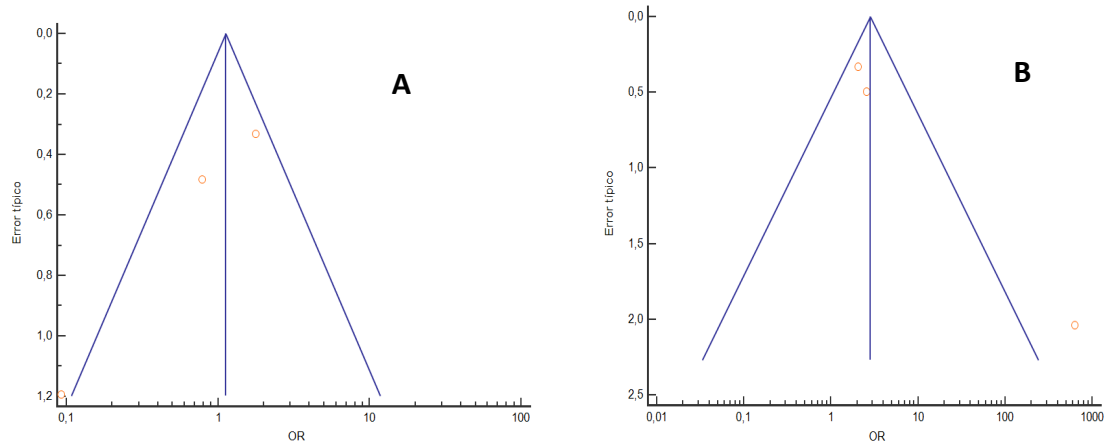


Figura 8. *Funnel plot* del tratamiento MARS vs TME en la variables mortalidad (A) y mejora de la encefalopatía hepática (B)

3. Meta-análisis de datos de pacientes individuales

3.1 EFECTO DEL TRATAMIENTO EN VARIABLES INTERMEDIAS

Se analizaron 3 tipos de variables intermedias: variables con información demográfica y de parámetros analíticos, variables cuantitativas relacionadas con fracaso de órganos y variables categóricas relacionadas con fracaso de órganos. Todas ellas se consideraron en el momento de la inclusión y al cuarto día para los diferentes grupos de tratamiento.

3.1.1 Según el grupo de tratamiento: MARS vs TME

El número de pacientes total de los 3 estudios seleccionados disponibles fue de 285. El número de pacientes según el brazo de tratamiento fue el siguiente:

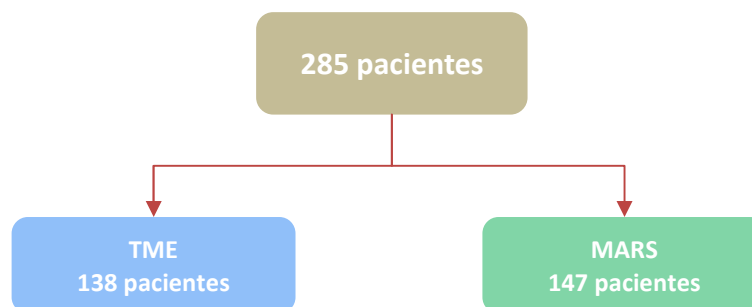


Figura 9. Número de pacientes según tratamiento.

Los 3 estudios disponibles aportaron información acerca de la edad (media =51 años desviación típica=10,9), el sexo (64% de hombres) y la etiología (mayoritariamente alcohólica).

No hubo diferencias significativas en ambos grupos de tratamiento en cuanto a las **características de datos demográficos, analíticos y de la enfermedad hepática en el momento de la inclusión** (Tabla 8).

Variable		Grupo TME* (N = 138)		Grupo MARS* (N = 147)		p
Edad		138	51.5 (11.4)	147	51.2 (10.31)	0.780
Sexo (%H)		138	89 (64.5)	147	94 (63.9)	0.923
Etiología	Alcohólica	138	105 (76.1)	147	109 (74.1)	0.70
	No alcohólica		33 (23.9)		38 (25.9)	
Bilirrubina (mg/dL)		133	25.2 (13.5)	145	25.4 (13.5)	0.858
INR		131	1.9 (0.6)	139	1.9 (0.6)	0.860
Creatinina (mg/dL)		134	2.2 (1.8)	143	2.2 (1.8)	0.731
Na (mEq/L)		137	133.4 (10.6)	144	134.8 (9.7)	0.244
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		137	14.6 (10.4)	146	13.9 (8.2)	0.505
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		137	123.4 (89.7)	145	119.2 (70.2)	0.670

*total, media (DE) o n (porcentaje). TME: Tratamiento Médico Estándar.
MARS: *Molecular Adsorbent Recirculating System*

Tabla 8. Características demográficas y de parámetros analíticos basales según el tipo de tratamiento.

Tampoco hubo diferencias en ambos grupos con respecto a las variables que aportaban información acerca del **fracaso de órganos en el momento de la inclusión** (Tabla 9).

Variable	Grupo TME* (N = 138)		Grupo MARS* (N = 147)		p
	n	media (DE)	n	media (DE)	
PAM (mmHg)	133	81.6 (15.5)	141	79.8 (14.7)	0.331
MELD	127	30.2 (8.2)	134	30.8 (7.6)	0.581
Fracaso de órganos (nº)	94	2.1 (1.3)	107	2.0 (1.1)	0.832
Puntuación CLIF score	94	10.5 (2.3)	107	10.6 (1.9)	0.842
EH basal (%)	138	99 (71.7)	143	104 (72.7)	0.853
EH ≥ grado III (%)	138	52 (37.7)	143	54 (37.8)	0.984
Cr > 2mg/dL (%)	138	34 (24.6)	143	31 (21.7)	0.678
SO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	102	438 (40)	126	450 (39)	0.676
ACLF ≥ Grado 1 (%)	94	73 (77.9)	107	91 (85.13)	0.102

*total, media (DE) o n (porcentaje) TME: Tratamiento Médico Estándar.

MARS: *Molecular Adsorbent Recirculating System*. PAM: Presión arterial media.

MELD: *Model for End-stage Liver Disease*. CLIF: *Chronic Liver Failure (Consortium)*.

EH: Encefalopatía Hepática. Cr: Creatinina. SO₂/FiO₂: Saturación de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno. ACLF: *Acute-on Chronic Liver Failure*

Tabla 9. Variables relacionadas con el fracaso de órganos de acuerdo a los criterios del consorcio CLIF según el tipo de tratamiento en el momento de la inclusión.

Como ya se ha descrito, tanto las características de parámetros analíticos como las relacionadas con el fracaso de órganos **se midieron en el día 4 en ambos grupos** de tratamiento. Los cambios obtenidos se exponen en las tablas 10 y 11.

Variable	Grupo TME* (N = 138)		Grupo MARS* (N = 147)		p
Bilirrubina (mg/dL)	125	23.84 (12.40)	129	18.05 (8.32)	0.000
INR	119	1.98 (0.75)	126	1.93 (0.85)	0.65
Creatinina (mg/dL)	122	2.10 (1.79)	126	1.68 (1.20)	0.00
Na (mEq/L)	125	134.8 (9.1)	129	137.4 (5.9)	0.008
Plaquetas (x10³/μL)	124	112.9 (86.9)	131	81.01 (60.31)	0.001
Leucocitos (x10 ³ /μL)	124	15.12 (12.9)	131	14.06 (8.05)	0.445
PAM (mmHg)	118	82.18 (13)	127	79.84 (12.15)	0.41
MELD	112	29.07 (7.76)	118	27.44 (6.67)	0.08
Fracaso de órganos (n ^o)	77	1.91 (1.39)	88	1.90 (1.24)	0.95
Puntuación CLIF score	77	10.21 (2.19)	88	10.18 (2.12)	0.93

*total, media (DE) o n (porcentaje) TME: Tratamiento Médico Estándar.
MARS: *Molecular Adsorbent Recirculating System* INR: *International normalized ratio*.
Na: Sodio. PAM: Presión arterial media. MELD: *Model for End-stage Liver Disease*.
CLIF: *Chronic Liver Failure (Consortium)*.

Tabla 10. Valores de las variables de interés en función del tratamiento en el día 4.

El tratamiento con MARS se asoció a una mejora de la función hepática y renal puesta de manifiesto por un descenso significativo de la bilirrubina y de la creatinina y casi significativo del MELD.

Es importante destacar que todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar del síndrome hepatorenal (terlipresina más albúmina) y que una proporción no pequeña de pacientes del grupo control recibieron técnicas de diálisis. Este dato se acompañó de un incremento significativo en el sodio sérico.

No se encontraron diferencias en la coagulación medida a través del INR mientras que se demostró una disminución significativa en el número de plaquetas.

Por otro lado, también se valoró la **intensidad del cambio** observado al día 4 a través de la diferencia entre el día 4 y el día 0 en parámetros principales (delta) o de una forma más cualitativa y clínicamente significativa valorando el grado de mejora de acuerdo a los criterios previamente expresados (Tabla 10).

Variable	Grupo TME* (N = 138)		Grupo MARS* (N = 147)		p
Delta Bilirrubina (mg/dL)	125	-1.34 (6.67)	127	-7.04 (9.17)	0.00
Delta Creatinina (mg/dL)	121	-0.27 (1.23)	122	-0.56 (1.34)	0.079
Delta MELD	108	-0.59 (5.00)	110	-2.64 (6.07)	0.007
Mejora EH (%)**	138	29 (21.0)	147	49 (33.3)	0.01
Mejora de la función renal (%)***	44	14 (31.8)	42	16 (38.8)	0.35
ACLF ≥ Grado 1 (%)	77	56 (72.7)	88	62 (70.5)	0.44
EH ≥ grado III (%)	122	27 (22.1)	123	25 (20.3)	0.42
Cr > 2mg/dL (%)	122	38 (31.1)	126	35 (27.8)	0.32

*total, media (DE) o n (porcentaje) TME: Tratamiento Médico Estándar. MARS: *Molecular Adsorbent Recirculating System*. MELD: Model for End-stage Liver Disease. EH: Encefalopatía Hepática. Cr: Creatinina. **La mejora en la encefalopatía se definió como un descenso de 2 grados o más según criterios West Haven ***La mejora en la función renal se definió como Creatinina < 1.5mg/dL

Tabla 11. Intensidad del cambio observado en variables de interés al día 4 en pacientes con y sin tratamiento con MARS.

Así, se constató una diferencia estadísticamente significativa en la creatinina, la bilirrubina y el MELD, además de la mejora clara de la EH en los pacientes tratados con MARS.

Las diferencias significativas encontradas se pueden apreciar mejor en la Figura 10 donde se observan los cambios beneficiosos en todos los parámetros a excepción de las plaquetas.

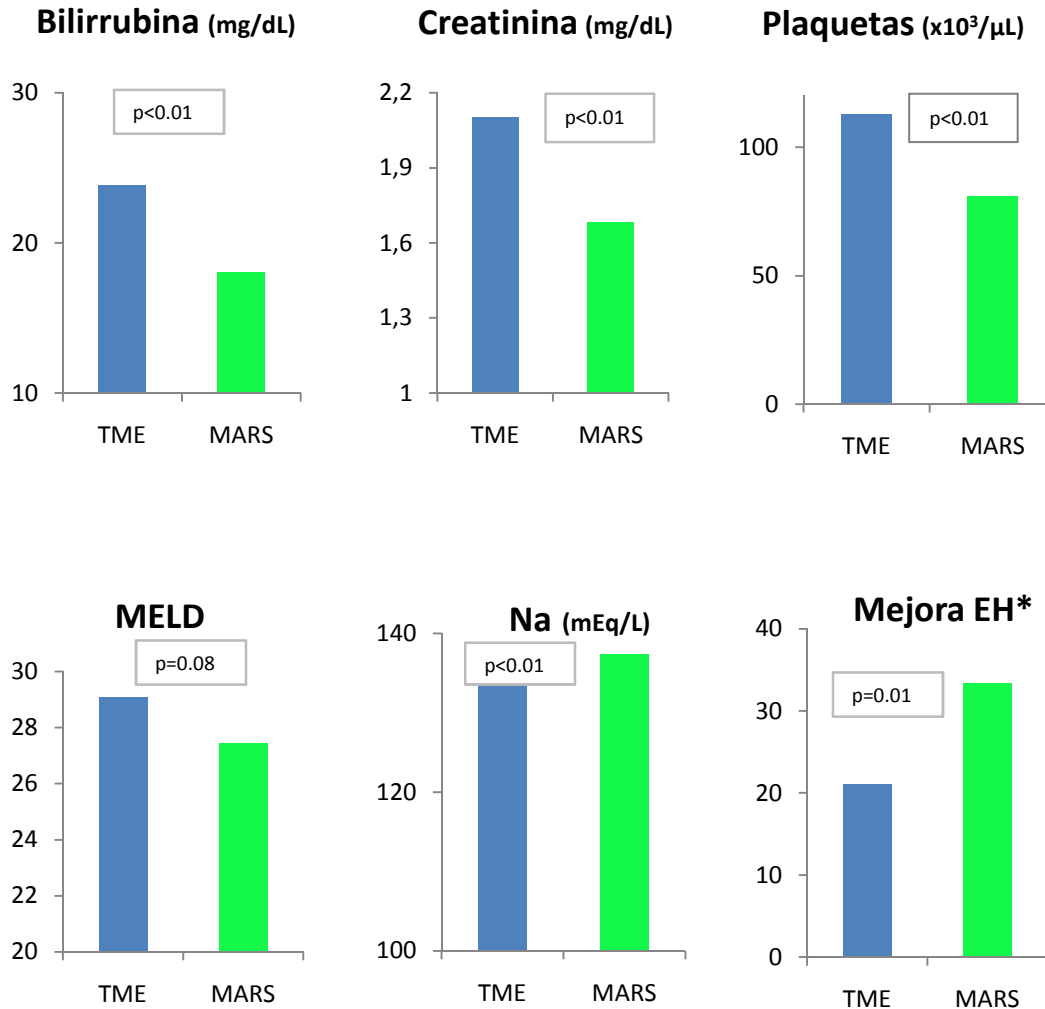


Figura 10. Diferencias en variables al día 4 según el tipo de tratamiento. *Mejora en la Encefalopatía Hepática 2 grados o más según criterios West Haven.

Igualmente, en la Figura 11 se observa la importante diferencia en la bilirrubina, creatinina y MELD entre el momento de inclusión y el día 4 con cada uno de los tratamientos, siendo especialmente destacable en el caso de la bilirrubina, la cual disminuyó en más de 7 puntos de media en los pacientes tratados con MARS frente a la disminución de poco más de un punto en los pacientes que recibieron tratamiento médico estándar.

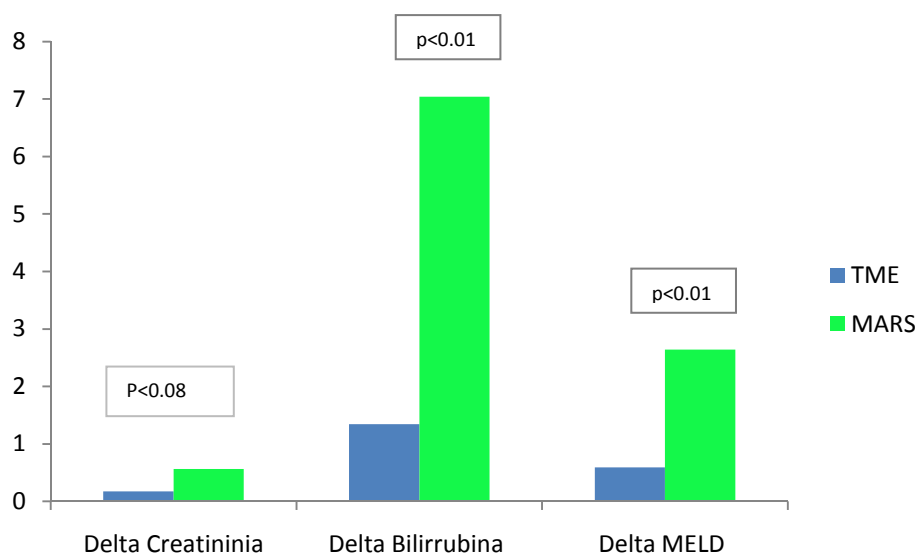


Figura 11. Diferencias en parámetros (delta) entre el día 0 y 4 según tipo de tratamiento.

(*Los cambios observados se expresan como positivos para representar mejor la diferencia según el tratamiento entre los dos momentos)

3.1.2 Según la intensidad de tratamiento

En relación con el objetivo encaminado a poner de manifiesto posibles grupos de pacientes con diferente evolución tras el tratamiento, se exploró si la intensidad de la terapia MARS pudiera ser una variable que se relacionara con la supervivencia en los pacientes con IHCA; así pues, se decidió realizar un análisis de subgrupos en función de la misma, e incorporarla posteriormente en el modelo univariante y multivariante.

Así, para determinar el impacto de la “dosis” de tratamiento recibida en las variables de resultado, se distribuyó la muestra total de pacientes en función de si habían recibido 4 ó más sesiones de tratamiento (la mediana de sesiones de los pacientes tratados) frente a aquellos que recibieron menos de 4 sesiones; en este segundo grupo se incluyeron los pacientes aleatorizados inicialmente al grupo control (número de tratamientos=0) y los paciente aleatorizados al grupo de tratamiento con menos de 4 sesiones. El grupo de pacientes con “baja intensidad” de tratamiento estuvo formado por 212 enfermos, mientras que el grupo de “alta intensidad” contaba con 73 enfermos.

Las **características demográficas y en parámetros analíticos en función de la intensidad de la terapia MARS** no fueron tampoco diferentes en los dos nuevos grupos de comparación (Tabla 12):

Variable		Baja intensidad* (N = 212)		Alta intensidad* (N = 73)		p
Edad		134	50.7 (11.3)	55	50.9 (10.14)	0.921
Sexo (% H)		212	137 (64.5)	73	47 (63.9)	0.805
Etiología	Alcohólica	212	155 (73.1)	73	59 (80.8)	0.18
	No alcohólica		57 (26.9)		14 (19.2)	
Bilirrubina (mg/dL)		210	24.4 (13.6)	73	27.8 (12.8)	0.060
INR		202	1.9 (0.7)	68	1.8 (0.5)	0.388
Creatinina (mg/dL)		207	2.2 (1.8)	70	2.2 (1.9)	0.948
Na (mEq/L)		210	134.2 (10.1)	71	134.0 (10.4)	0.898
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		211	13.9 (9.5)	72	15.2 (8.8)	0.302
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		210	120.6 (84.3)	72	123.2 (67.1)	0.810

*total, media (DE) o n (porcentaje). INR: *International normalized ratio*. Na: Sodio.

Tabla 12. Características demográficas y de parámetros analíticos basales según la intensidad del tratamiento.

En cuanto a las variables relacionadas con el **fracaso de órganos en función del tratamiento**, ambos grupos eran sólo diferentes en cuanto al grado de encefalopatía en el **momento de la inclusión**. El resto de variables no presentaron diferencias significativas (Tabla 13).

Variable	Baja intensidad* (N = 212)		Alta intensidad* (N = 73)		p
PAM (mmHg)	202	81.3 (15.8)	72	78.8 (12.8)	0.236
MELD	195	30.4 (8.2)	66	31.0 (7.0)	0.582
Fracaso de órganos (nº)	149	2.1 (1.3)	52	1.9 (1.1)	0.527
Puntuación CLIF score	149	10.6 (2.2)	52	10.4 (1.9)	0.635
EH basal (%)	210	154 (73.3)	71	49 (69.0)	0.482
EH ≥ grado III (%)	210	88 (41.9)	71	18 (25.3)	0.013
Cr > 2mg/dL (%)	207	65 (31.4)	70	16 (22.8)	0.174
SO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	169	450 (40)	66	449 (38)	0.828
ACLF ≥ Grado 1(%)	149	12 (80.5)	52	45 (86.5)	0.331

*total, media (DE) o n (porcentaje). PAM: Presión Arterial Media.

MELD: Model for End-stage Liver Disease. CLIF: Chronic Liver Failure (Consortium).

EH: Encefalopatía Hepática. Cr: Creatinina. SO₂/FiO₂ Saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno. ACLF: Acute-on Chronic Liver Failure Consortium.

Tabla 13. Variables relacionadas con el fracaso de órganos de acuerdo a los criterios del consorcio CLIF según la intensidad de tratamiento en el momento de la inclusión.

Las diferencias de las variables en función de la intensidad del tratamiento **al cuarto día**, se pueden ver en la siguiente tabla:

Variable	Baja intensidad*		Alta intensidad*		p
		(N = 212)		(N = 73)	
Bilirrubina (mg/dL)	182	21.79 (11.9)	72	18.67 (7.34)	0.039
INR	174	2.02 (0.85)	71	1.80 (0.62)	0.048
Creatinina (mg/dL)	176	1.72 (1.28)	72	1.48 (0.97)	0.15
Na (mEq/L)	181	136.14 (8.6)	73	136.25 (5.17)	0.92
Leucocitos (x10 ³ /μL)	183	14.48 (11.8)	72	14.81 (8.46)	0.83
Plaquetas (x10 ³ /μL)	183	99.99 (82.1)	72	87.68 (57.1)	0.24
PAM (mmHg)	175	82.01(12.97)	70	78.37 (11.28)	0.041
MELD	161	28.78 (7.79)	69	26.95 (5.65)	0.079
Fracaso de órganos (nº)	112	1.92 (1.36)	53	1.87 (1.21)	0.81
Puntuación CLIF score	112	10.21 (2.18)	53	10.17 (2.10)	0.92

*total, media (DE) o n (porcentaje). INR: *International Normalized Ratio*. Na: Sodio. PAM: Presión Arterial Media. MELD: *Model for End-stage Liver Disease*. CLIF: *Chronic Liver Failure (Consortium)*.

Tabla 14. Modificaciones en variables de interés según la intensidad del tratamiento al día 4.

Por tanto, se encontró una disminución significativa en la bilirrubina e INR. Paradójicamente, se encontró una disminución en la Presión Arterial Media en el grupo de tratamiento de Alta Intensidad con MARS. Aunque, si bien las diferencias son significativas, parecen no tener demasiada importancia clínica. También, merece la pena tener en cuenta la significación clínica de las diferencias encontradas en la puntuación MELD, pese a que no se alcanza la significación estadística. Estas diferencias se reflejan más claramente en la Figura 12.

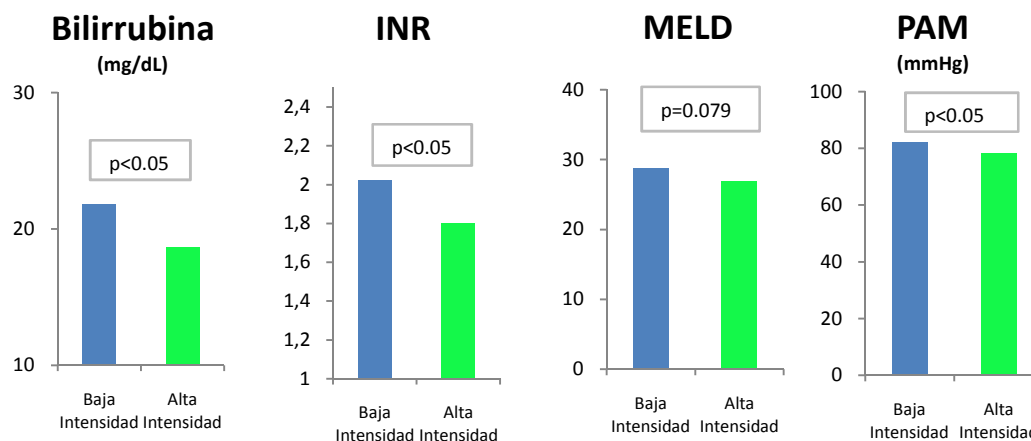


Figura 12. Diferencias en variables al día 4 según la intensidad de tratamiento

Por otro lado, también se valoró la **intensidad de los cambios** en variables relevantes en el día 4 en función del número de sesiones de terapia MARS recibidas (Tabla 15).

Variable	Baja intensidad* (N = 212)		Alta intensidad* (N = 73)		p
Delta Bilirrubina (mg/dL)	180	-2.23 (7.33)	72	-9.15 (9.25)	0.000
Delta Creatinina (mg/dL)	174	-0.32 (1.24)	69	-0.68 (1.40)	0.051
Delta MELD	154	-0.82 (5.48)	64	-3.55 (5.61)	0.001
Mejora EH (%)**	212	67 (31.6)	73	11 (15.1)	0.004
Mejora de la función renal (%)***	65	21 (32.3)	21	9 (42.9)	0.26
ACLF ≥ Grado 1(%)	112	81 (72.3)	53	34 (69.8)	0.43
EH ≥ grado III (%)	176	39 (22.2)	69	13 (18.8)	0.35
Cr > 2mg/dL (%)	176	54 (30.7)	72	19 (26.4)	0.30

MELD: Model for End-stage Liver Disease. EH: Encefalopatía Hepática. ACLF: Acute-on Chronic Liver Failure. Cr: Creatinina. *total, media (DE) o n (porcentaje) **La mejora en la encefalopatía se definió como un descenso de 2 grados o más según criterios West Haven ***La mejora en la función renal se definió como Creatinina < 1.5mg/dL

Tabla 15. Intensidad del cambio observado en variables de interés al día 4 en pacientes con terapia MARS de baja o alta intensidad.

En este sentido, también se encontró que existía una diferencia significativa en la creatinina, la bilirrubina y el MELD. Sin embargo, con respecto a la encefalopatía hepática, el porcentaje de pacientes que modifican en 2 grados o más su clasificación según los criterios de West Haven es paradójicamente menor con el tratamiento de alta intensidad.

En la figura 13 se puede observar que las variaciones más relevantes encontradas al día 4 fueron en la bilirrubina, destacando los 9 puntos en que disminuye de media en los pacientes con terapia intensiva, mientras que sólo mejora en una media de dos puntos en aquellos pacientes con terapia menos intensiva. También existen diferencias igualmente importantes en la diferencia de creatinina y del MELD, que respaldan los hallazgos de la tabla 15.

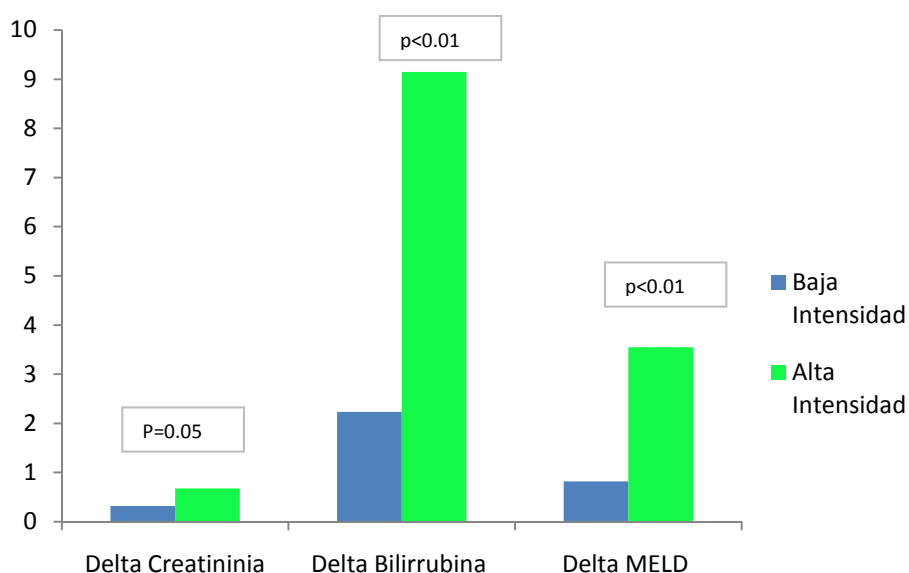


Figura 13. Diferencias en parámetros (delta) entre el día 0 y 4 según la intensidad de tratamiento. (*Los cambios observados se expresan como positivos para representar mejor la diferencia según el tratamiento entre los dos momentos)

3.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA

3.2.1 Supervivencia global por tipo de tratamiento

La eficacia de cada uno de los tratamientos según su efecto en la supervivencia se muestra en la Figura 14.

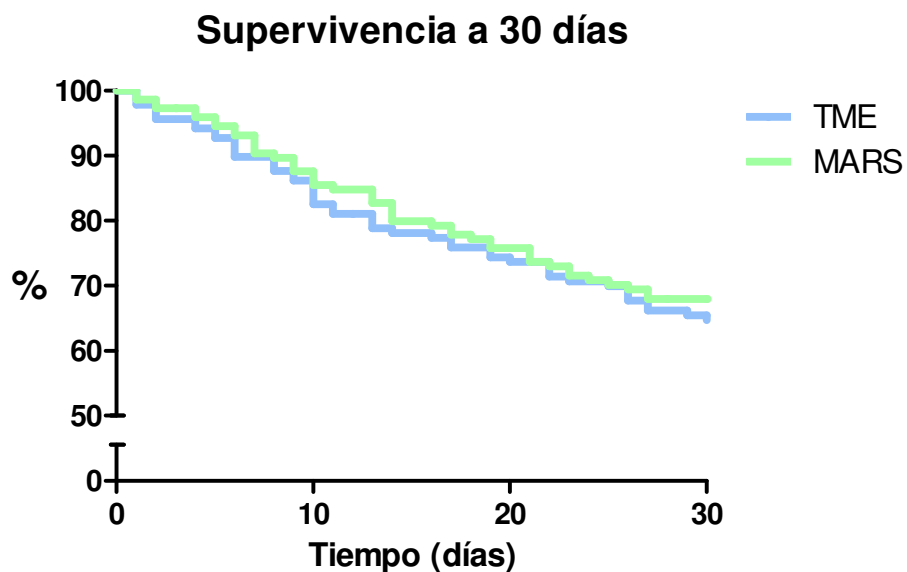


Figura 14: Curva de supervivencia a los 30 días en función del tratamiento.

A pesar de los resultados favorables observados en algunas variables intermedias, no hubo un impacto del tratamiento con MARS en la supervivencia global (31,3% de mortalidad -46/147- en el grupo tratado con MARS frente al 34,7% de mortalidad en el grupo control -48/138-, test de Breslow-Wilcoxon: $p=0,554$).

3.2.2 Supervivencia por intensidad de tratamiento MARS

Finalmente, se procedió a analizar el impacto de la intensidad de tratamiento en relación con la supervivencia de los pacientes a los 30 días.

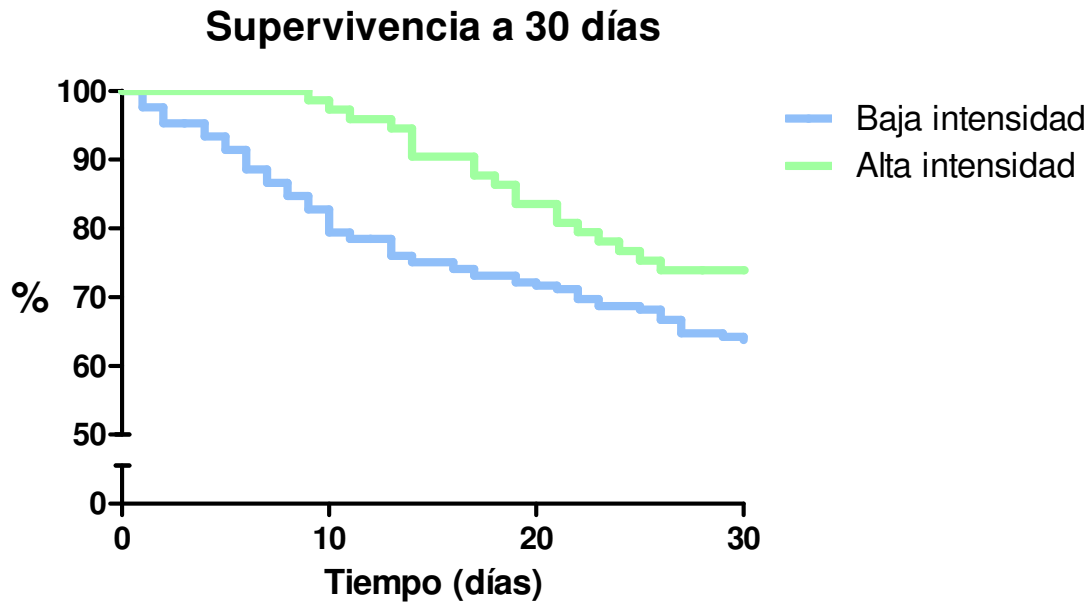


Figura 15: Curva de supervivencia a los 30 días en función de la intensidad del tratamiento con MARS.

Se observa una mayor supervivencia en aquellos pacientes que recibieron un mayor número de sesiones de tratamiento con MARS (35,3% mortalidad -75/212- en el grupo de baja intensidad frente al 26% de mortalidad en el de alta intensidad -19/73-, test de Breslow-Wilcoxon: $p=0,03$).

Para explorar si los resultados obtenidos pudieran estar condicionados por la propia supervivencia, es decir, si aquellos pacientes que viven más, precisamente por eso reciben mayor intensidad de tratamiento MARS, se procedió a analizar la mortalidad en los primeros días de tratamiento en ambos grupos de intensidad.

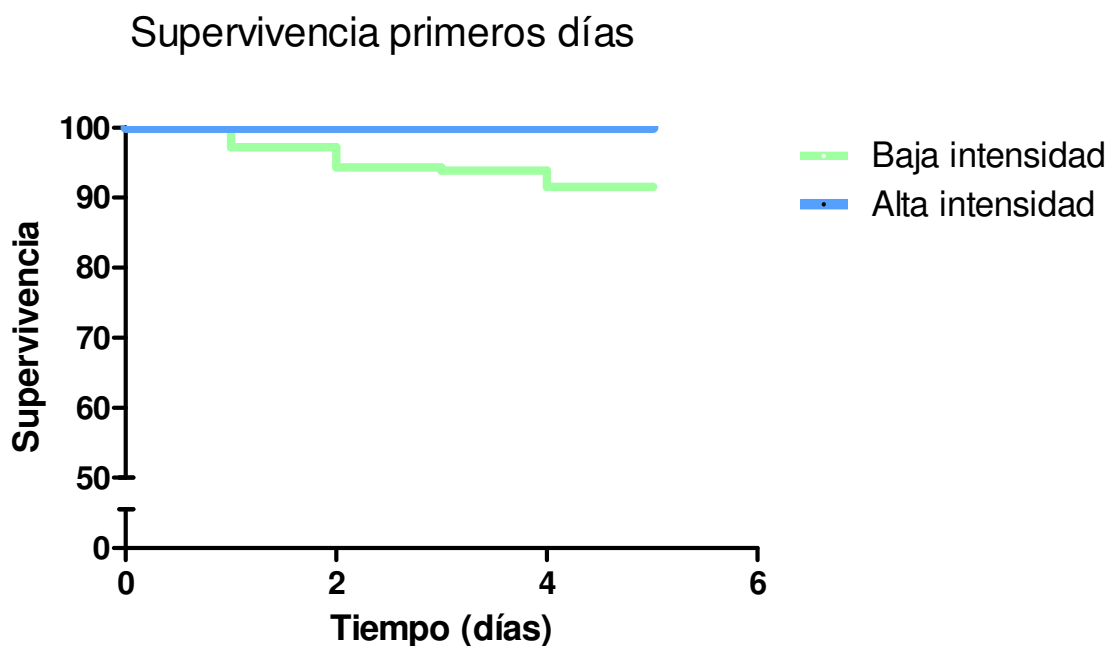


Figura 16: Curva de supervivencia en los primeros días en función de la intensidad del tratamiento con MARS.

Los resultados nos indican que se mantienen las diferencias significativas ($p=0,01$) en la supervivencia en ambos grupos de intensidad de tratamiento también en los primeros días, al no producirse ninguna muerte en el grupo de alta intensidad (0/73) frente a las 18 (8,4%) del grupo de alta intensidad (18/212).

Teniendo en cuenta las diferentes características del diseño del estudio de Hassanein que preveía la retirada del tratamiento con la mejora de la EH y la limitación a 5 del número de sesiones se realizó un análisis adicional excluyendo este estudio, manteniéndose las diferencias en la supervivencia (12 eventos en el grupo de baja intensidad (7,8%) frente a ninguno en el de alta intensidad, $p=0,023$).

3.2.3 Supervivencia según tipo e intensidad de tratamiento en función de la clasificación del *CLIF consortium*

Se realizó un análisis de la supervivencia identificando a los pacientes por la gravedad del ACLF el tratamiento recibido y su intensidad del tratamiento (Figuras 17 y 18).

Como era de esperar, la supervivencia fue marcadamente inferior a medida que avanzaba la gravedad del ACLF; sin embargo en pacientes tratados con MARS se identifica un comportamiento claramente distinto en aquellos enfermos con ACLF tipo

3. Llamativamente, la supervivencia de los pacientes con grados avanzados de ACLF era mejor en los pacientes que recibieron tratamiento de alta intensidad. Gráficamente se puede observar que el tratamiento de alta intensidad en pacientes con ACLF 3 “rebaja” la mortalidad a la del escalón inferior de gravedad (ver flechas en el gráfico). (Figura 17 y 18).

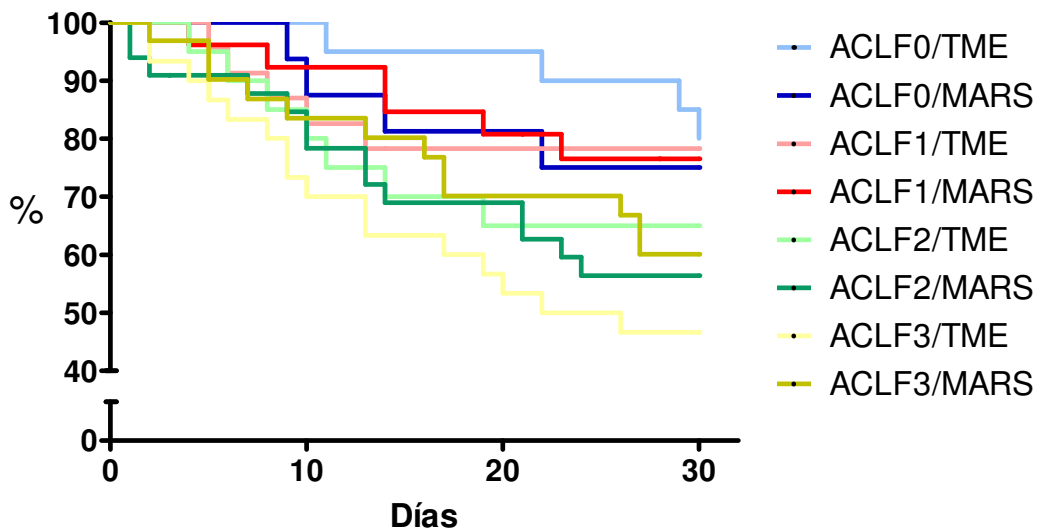


Figura 17: Curva de supervivencia según tipo de tratamiento y grado ACLF (*CLIF consortium*).

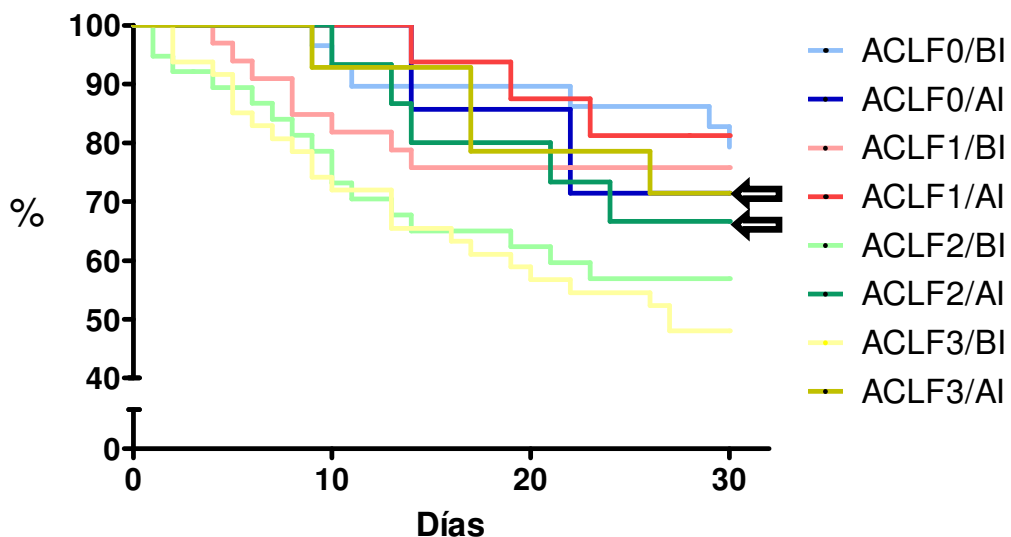


Figura 18: Curva de supervivencia según intensidad de tratamiento (BI: Baja Intensidad AI: Alta Intensidad) y grado ACLF (*CLIF consortium*).

3.2.4 Variables predictivas de riesgo de muerte: modelo univariante

La edad, la presión arterial media, la creatinina sérica, el MELD, el número de órganos que fracasan, la gravedad del CLIF-C score y la intensidad de la terapia MARS fueron variables independientes relacionadas con la supervivencia en pacientes con ACLF en el modelo univariante de regresión de Cox (Tabla 16).

Variable	HR univariado (IC 95%)	p
Edad	1.03 (1.01-1.05)	0.000
Sexo	1.09 (0.71-1.68)	0.677
Etiología (Alcohólica o no)	0.95 (0.59-1.52)	0.844
Presión Arterial Media	0.99 (0.98-1.00)	0.096
Encefalopatía hepática (West-Haven)	1.11 (0.97-1.28)	0.138
Encefalopatía hepática (grave o no)	1.26 (0.83-1.90)	0.279
Leucocitos	1.01 (0.99-1.03)	0.258
Creatinina	1.26 (1.16-1.38)	0.000
Bilirrubina	1.00 (0.99-1.02)	0.439
INR	1.19 (0.88-1.61)	0.275
MELD	1.06 (1.04-1.09)	0.000
Nº fallos de órganos	1.31 (1.10-1.56)	0.004
Gravedad CLIF score	1.42 (1.13-1.79)	0.003
Intensidad del tratamiento	0.63 (0.38-1.04)	0.057

Tabla 16. Variables y resultados del modelo univariante

3.2.5 Variables predictivas de riesgo de muerte: modelo multivariante

Para la realización del modelo multivariante se utilizó una estrategia de análisis explicativo, evitando el sobreajuste y la colinealidad e intentando obtener un modelo altamente parsimonioso. En este sentido se decidió incluir las variables con un valor de p inferior a 0.1 con las siguientes asunciones:

- 1) Incluir el MELD de forma global (dado que incluye en su cálculo el valor de creatinina).
- 2) Dado el elevado número de ausencias registradas en las variables asociadas al fallo de órganos (número de órganos que fallan y CLIF score) no se incluyeron estas variables en el modelo final.

Los resultados del modelo final se exponen en la Tabla 17. Como se puede apreciar, la edad, la puntuación MELD y la intensidad del tratamiento se asociaron de forma independiente a la supervivencia.

Variable	HR univariado (IC 95%)	p	HR multivariado (IC 95%)	p
Edad	1.03 (1.01-1.05)	0.000	1.03 (1.01-1.05)	0.002
Sexo	1.09 (0.71-1.68)	0.677		
Etiología (Alcohólica o no)	0.95 (0.59-1.52)	0.844		
Presión Arterial Media	0.99 (0.98-1.00)	0.096	0.99 (0.98-1.01)	
Encefalopatía hepática (West-Haven)	1.11 (0.97-1.28)	0.138		
Encefalopatía hepática (grave o no)	1.26 (0.83-1.90)	0.279		
Leucocitos	1.01 (0.99-1.03)	0.258		
Bilirrubina	1.00 (0.99-1.02)	0.439		
INR	1.19 (0.88-1.61)	0.275		
MELD	1.06 (1.04-1.09)	0.000	1.07 (1.04-1.10)	0.000
Intensidad del tratamiento	0.63 (0.38-1.04)	0.057	0.50 (0.28-0.87)	0.015

Tabla 17. Resultados del modelo univariante y multivariante

3.3 ANÁLISIS DE SEGURIDAD

Con la finalidad de valorar la seguridad de la terapia MARS se estudió la frecuencia de presentación de efectos adversos (EA), así como la diferencia de presentación de los mismos en función de recibir terapia MARS o TME, analizando además la frecuencia de efectos adversos en función de la intensidad del tratamiento.

Globalmente, no hubo diferencias significativas en la presencia de efectos adversos entre los diferentes grupos.

Los pacientes tratados con MARS presentaron más episodios de sangrado de cualquier tipo (sangrado por el punto de punción, hemorragia digestiva etc.) si bien no hubo diferencias en cuanto a la aparición de eventos hemorrágicos graves. Los pacientes tratados con MARS presentaron una tendencia a presentar coagulopatía grave si bien no estadísticamente significativa.

No se apreció una mayor intensidad o gravedad de los efectos adversos en los pacientes que recibieron un mayor número de sesiones.

Efecto adverso	Control %	MARS%	p	Baja intensidad %	Alta intensidad %	p
Infección	13.1	20.4	0.153	17.1	15.9	0.826
Coagulopatía grave	1.8	7.4	0.054	4.6	4.8	0.959
Sangrado	10.2	24.1	0.007	16.4	19.1	0.646
Insuficiencia respiratoria	3.7	8.9	0.158	5,9	6,3	0.905
Insuficiencia cardiaca	0.9	1.8	0.566	1.3	1,6	0.877
Pancreatitis aguda	1.8	0.8	0.555	1.3	1,6	0.887
Trombopenia grave	0.8	0	0.314	0.7	0	0.519
Convulsiones	0	0.8	0.318	0	1,6	0.119
Cualquier EA	45.7	45.6	1	43.4	52.1	0.201

Tabla 18: Efectos adversos según tipo e intensidad de tratamiento.

VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

La elevada prevalencia y mortalidad de la insuficiencia hepática crónica agudizada en pacientes con cirrosis, junto a la escasez de alternativas terapéuticas más allá del tratamiento médico de soporte y el trasplante hepático, convierten a esta entidad en un reto clínico de gran importancia. En este contexto, los sistemas de soporte artificial son una opción atractiva dado que, en particular el sistema MARS, han demostrado tener un importante impacto beneficioso sobre variables biológicas y clínicas. Sin embargo, el impacto sobre parámetros más relevantes como la supervivencia aún no ha sido bien demostrado, de forma que existen dudas acerca tanto de la propia existencia del efecto como de sus posibles condicionantes. Por tanto, profundizar en estos aspectos puede conducir a una mejora del diseño de estudios futuros y a una aplicación más efectiva de esta terapia en la práctica clínica.

Esta tesis ha pretendido abordar la cuestión mediante una aproximación metodológica novedosa en este ámbito, como es el meta-análisis de datos de pacientes individuales. A través de esta potente, flexible e innovadora herramienta se ha podido explorar la existencia de diferentes patrones pronósticos en los pacientes tratados con MARS y valorar de forma más precisa el impacto del tratamiento, permitiendo generar nuevas hipótesis y orientaciones para investigaciones futuras. Finalmente se ha podido demostrar la idoneidad metodológica de este tipo de meta-análisis y su superioridad con respecto al meta-análisis convencional. De hecho, esta aproximación ha permitido definir una variable (intensidad de tratamiento: hasta 4 sesiones de MARS o más de 4 sesiones) en torno a la cual se desarrollan algunos de los resultados más relevantes de la presente tesis.

1. Resultados más relevantes

1.1 Efectos del tratamiento con MARS en variables intermedias de relevancia clínica en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada.

En conjunto, los datos analizados sugieren que el uso de MARS tiene la capacidad potencial de modificar aspectos clave en el síndrome de IHCA actuando precozmente en su patogenia y evitando el fallo de órganos.

En primer lugar, los resultados obtenidos indican que el uso de MARS reduce significativamente los niveles de parámetros con gran importancia clínica. Así, la bilirrubina y creatinina disminuyen rápidamente de forma significativa con un descenso notable y casi significativo de la puntuación MELD. En este sentido, es especialmente llamativo el marcado descenso en los niveles de bilirrubina en los primeros días de tratamiento en comparación con el momento de la inclusión en aquellos pacientes tratados con diálisis de albúmina frente a aquellos que recibieron tratamiento médico estándar. Es importante señalar que estos efectos son claramente esperables si se tiene en cuenta el propio mecanismo de acción del sistema, por lo que este resultado pudiera considerarse un mero dato “cosmético”.

Sin embargo, cabe destacar que el meta-análisis también confirma el efecto beneficioso de esta terapia en pacientes con encefalopatía grave, al mostrar una reducción significativa en la proporción de pacientes con encefalopatía hepática clínicamente importante en el cuarto día. En este sentido, los 3 estudios seleccionados coinciden en la demostración de este efecto, si bien presentan algunas diferencias en la definición de mejora, ya que en unos casos se incluyen pacientes que mejoran sólo en un grado de la clasificación West-Haven y en otros se requiere la mejora en 2 o más grados (68, 80, 81). También otros estudios de alta calidad no seleccionados por no cumplir criterios de inclusión, como el trabajo de Sen et al. (63) y otros estudios observacionales (70), coinciden en este resultado.

Aunque la encefalopatía hepática mejoró en los pacientes que recibieron tratamiento con MARS, sin embargo, esta mejora no se verificó de forma clara cuando el tratamiento realizado fue de alta intensidad, donde el porcentaje de pacientes que mejoró el grado de encefalopatía hepática pareció ser paradójicamente menor. Estas diferencias observadas se deben posiblemente al diseño del estudio de Hassanein et al. en el cual los pacientes tenían basalmente un grado de encefalopatía mayor (III o IV) que hace que los grupos no fueran comparables en este aspecto, y, fundamentalmente, porque el número de sesiones en este estudio estaba limitado por la mejora del tratamiento.

Si se tiene en cuenta la modificación de otros parámetros encontrada en el cuarto día en función de la intensidad de tratamiento, la bilirrubina, el INR y el MELD disminuyen importantemente en aquellos pacientes sometidos a mayor número de sesiones. Y, aunque en el caso del MELD, no se alcance la significación estadística, sí que es destacable su trascendencia clínica. El leve descenso observado en la Presión Arterial Media en los pacientes del grupo de alta intensidad, es aparentemente paradójico si se

tiene en cuenta el conocido efecto del MARS sobre la hemodinámica esplácnica y sistémica. Es importante señalar en este sentido, que los datos disponibles acerca del beneficio hemodinámico se han obtenido habitualmente a partir del análisis de sesiones únicas de tratamiento. Por tanto, no se conoce el efecto acumulativo del tratamiento a largo plazo que puede verse afectado por otras circunstancias. Así, la hipotensión arterial es el efecto secundario más frecuente descrito en pacientes sometidos a métodos de diálisis (125). Por otra parte, el impacto sobre la presión arterial es, aunque estadísticamente significativo, clínicamente poco relevante. Finalmente, la presión arterial media no se recogió de forma homogénea en los 3 estudios.

Otra cuestión de gran importancia es determinar si los cambios observados en la función de los diferentes órganos afectados en la IHCA fueron de la suficiente magnitud como para revertir el fracaso del órgano. En este sentido se debe destacar el marcado impacto pronóstico del fracaso de los diferentes órganos, recientemente puesto de manifiesto en el estudio CANONIC. Sin embargo, y a pesar de la intensidad de los efectos beneficiosos descritos previamente, los distintos fallos de órganos no revierten completamente, como muestra la ausencia de diferencias entre ambos grupos en el número de fallos de órganos en el día 4, según la clasificación CLIF score. Estos resultados sugieren que los mecanismos de acción específicos del dispositivo MARS y la forma en que es usado en la práctica clínica son insuficientes para trasladar sus bien conocidos efectos patogénicos (basados en la depuración de sustancias tóxicas hidrosolubles, ligadas a albúmina y otras sustancias vasoactivas) a efectos clínicos relevantes, más allá de mejoras clínicas o hemodinámicas (63-65, 71). Esto concuerda perfectamente con los conocimientos actuales sobre la patogénesis de la IHCA, donde la presencia de inflamación estéril o no estéril (30, 63, 126-128) juega un papel clave en el comienzo y mantenimiento del síndrome. Además, esta compleja respuesta inflamatoria sistémica podría no ser constante, oscilando entre fases pro-inflamatorias y anti-inflamatorias que conducirían a una “parálisis” de la inmunidad tanto innata como adaptativa que favorecería la infección. De hecho, dos nuevos trabajos que evalúan el papel del intercambio de plasma de gran volumen administrado tempranamente a pacientes con fallo hepático agudo (129, 130) han demostrado, más allá de su efecto positivo en la supervivencia, su capacidad para reducir el nivel de ADN circulante asociado a histonas (relacionado con la muerte celular), así como una modulación de la función de monocitos y neutrófilos, lo cual indica un impacto relevante en la patogénesis del FHF al atenuar la respuesta inmune innata y mejorar secundariamente el fallo multiorgánico. Cabría preguntarse si estos

resultados podrían trasladarse a la IHCA, que aunque difiere del fallo agudo en los mecanismos patogénicos y, sobre todo, en la rapidez de la evolución del daño, sin embargo también tiene una importante implicación de la respuesta inmune. Por otro lado, se están desarrollando trabajos que pretenden elucidar la complejidad de los mecanismos implicados en la patogénesis de esta entidad a nivel molecular, y que evalúan el desconocido papel hasta el momento de los macrófagos en la patogenia de la enfermedad (127,128) o, a nivel experimental, que investigan la importancia de inhibir mecanismos de expresión génica involucrados en la cascada inflamatoria (131), y que pudieran orientar el uso de las terapias disponibles en un futuro próximo.

1.2 Efecto de la terapia con MARS en la supervivencia de los pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada y subgrupos que pudieran obtener más beneficios

Supervivencia global

Uno de los principales objetivos de este trabajo era analizar el impacto del tratamiento con MARS en la supervivencia de los pacientes. Mediante el presente meta-análisis no se ha podido demostrar un efecto significativo en la supervivencia en pacientes tratados con MARS, reproduciendo los resultados ya observados en el ensayo clínico RELIEF (81). Si bien estos datos pudieran considerarse como suficientes para afirmar categóricamente la falta de eficacia en términos de supervivencia del soporte hepático artificial, existen datos tanto experimentales como derivados de los resultados de la presente tesis que indican lo contrario.

En el terreno experimental, existe una reciente publicación (132) que ha mostrado que el tratamiento con un dispositivo de soporte artificial en el cual se sustituye la albúmina afectada funcionalmente por la insuficiencia hepática y se neutraliza la endotoxina circulante, mejora la supervivencia en un modelo animal de FHF inducido por paracetamol. Es de destacar que este sistema utiliza un filtro específico para la extracción de albúmina y, además, un cartucho específico para la adsorción de endotoxina cuyo aclaramiento pudiera afectar beneficiosamente la activación del sistema inmune innato. Además, el sistema permite el reemplazamiento de la albúmina funcionalmente anómala por albúmina “sana” previamente tratada para mejorar su capacidad de transporte. Por lo tanto, este resultado sería también coherente con la posibilidad mencionada más arriba, indicando que la ausencia de mayores efectos beneficiosos de MARS en la supervivencia de estos pacientes podría

estar asociada a una insuficiente capacidad de impactar en la cascada inflamatoria presente en la IHCA.

Teniendo en cuenta que una de las más importantes contribuciones del meta-análisis es la generación de nuevas hipótesis, se ha intentado evaluar si la intensidad de la terapia podría jugar un papel importante en los resultados clínicos, especialmente en la supervivencia. Este aspecto es esencial ya que no está determinado cuál es el número óptimo de sesiones para lograr los mejores resultados en el paciente, ni existe hasta este momento ningún trabajo que establezca la “dosis” óptima de MARS. Actualmente el dispositivo se utiliza en sesiones intermitentes de entre 6-8 horas cada una, por lo que cabe pensar que su influencia potencial en el mecanismo patogénico de la IHCA es probablemente limitada. Por otro lado, los criterios para interrumpir o mantener la terapia son muy variables entre los diferentes estudios. Para comprobar esta hipótesis, se consideró una variable creada *post-hoc* y denominada “intensidad de tratamiento”, siendo los “pacientes tratados con alta intensidad” aquellos que recibieron 4 o más sesiones (la mediana de sesiones MARS en la base de datos). Debe señalarse que las características basales en los grupos de terapia de alta y baja intensidad fueron similares en cuanto a características demográficas, gravedad de fallo hepático y fallo en otros órganos, por lo que ambos grupos eran razonablemente comparables. Debe destacarse que sí hubo diferencias en cuanto al grado de encefalopatía hepática de grado III/IV basal entre los diferentes grupos de intensidad de tratamiento, las cuales se pueden explicar porque el criterio de inclusión tenido en cuenta en la selección de los pacientes en uno de los tres estudios clínicos seleccionados era tener un grado de encefalopatía hepática III/IV y sobre todo, porque el diseño del estudio indicaba la necesidad de interrumpir el tratamiento en cuanto se alcanzara la mejoría de la EH y, además, limitaba la duración del tratamiento a un máximo de 5 sesiones. Por este motivo, y a modo de análisis de sensibilidad, se procedió a eliminar dicho estudio del análisis de supervivencia sin cambios en los resultados.

Llamativamente, se pudo apreciar un claro impacto de la intensidad del tratamiento en la supervivencia, de modo que los pacientes que recibieron tratamiento más intenso presentaron una supervivencia superior a la del resto de los enfermos. Este dato tiene una clara plausibilidad biológica; así parece evidente que disponer de tratamiento durante un mayor periodo de tiempo cuando están presentes los mecanismos patogénicos debe asociarse a un beneficio terapéutico. En este sentido, los pacientes con tratamiento más intenso tenían un mayor grado de beneficio sobre la bilirrubina, el INR y el MELD, confirmando esta lógica asociación de forma que parece que un mayor

número de sesiones impacta de forma más evidente sobre la fisiopatología de la enfermedad y conduce a una mayor supervivencia. Sin embargo, y debido al diseño de los estudios, no se dispone de datos relacionados con la biología de la enfermedad como el impacto sobre la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo, etc. Quedaría por determinar en estudios futuros si la correlación entre este posible efecto beneficioso y el número de sesiones pudiera ser exponencial, o si existe un “techo” de sesiones a partir del cual la prolongación del tratamiento no incrementaría la supervivencia.

También se planteó como objetivo de este trabajo identificar los factores asociados a la mortalidad teniendo en cuenta específicamente el “nuevo vocabulario” de la IHCA generado a partir del estudio CANONIC. La finalidad última de esta aproximación sería determinar si uno u otro grupo de gravedad según la nueva clasificación (26) se beneficiaría más de ser tratado mediante sistemas de soporte artificial, en este caso el sistema MARS. En este análisis se observó cómo el tipo e intensidad de tratamiento condicionó la supervivencia en función de la gravedad de la enfermedad estimada de acuerdo al CLIF score, apreciándose una separación cada vez mayor de las curvas al comparar los diferentes niveles de gravedad. Este dato sugiere que los pacientes más graves se beneficiarían más de un tratamiento más intensivo con MARS; así, la mortalidad de los pacientes más graves (ACLF grado 3) que recibieron tratamiento más intensivo fue similar a la de aquellos pacientes con un escalón inferior de gravedad (ACLF grado 2) y que recibieron tratamiento menos intensivo.

Variables predictivas: análisis univariante y multivariante

Uno de los beneficios más importantes del MDPI es que permite establecer modelos pronósticos a nivel de los datos del paciente, por lo que la aplicabilidad de la información obtenida y su alcance es muy superior. En el presente estudio se pudo realizar un exhaustivo análisis univariante y multivariante.

Las variables identificadas como predictoras de supervivencia en el análisis univariante (intensidad de la terapia, creatinina basal, MELD, edad, puntuación CLIF y número de fracaso de órganos) reflejan claramente la fisiopatología del síndrome y la importancia previamente comentada de la intensidad de tratamiento. Llamativamente, la etiología de la enfermedad hepática no tuvo influencia pronóstica en este modelo. Es importante señalar la falta de información acerca de la influencia de este factor diferencial sobre la supervivencia.

A la hora de diseñar el análisis multivariante fue necesario excluir la puntuación CLIF y el número de fallo de órganos, por el relativamente elevado número de ausencias, la

posible colinealidad con el MELD y el riesgo de sobreajuste del modelo al incluir demasiadas covariables. Finalmente, en el análisis multivariante la intensidad de tratamiento junto con la edad y la puntuación MELD basal fueron las variables predictivas independientes. Es importante señalar que no se puede descartar que el impacto observado en la supervivencia se deba a la propia definición de tratamiento intenso. Así es posible que los pacientes con mayor supervivencia sean los que, precisamente por eso, reciben mayor número de sesiones. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad precoz entre los grupos de alta y baja intensidad. También es posible que se hubieran dado diferencias en los efectos adversos graves observados en ambos grupos que definiera un mayor riesgo de muerte precoz en alguno de los grupos. Sin embargo, y con las limitaciones previamente mencionadas en cuanto a la recogida de los eventos adversos, no hubo diferencias en este aspecto. Además, y como se ha comentado, el modelo multivariante indicó que, de forma independiente y ajustado por otras variables con influencia pronóstica, la intensidad de tratamiento se asocia a la supervivencia.

Por tanto estos resultados sugieren de forma importante que la intensidad de la terapia, es decir, el tiempo bajo el que el paciente está sometido a una terapia efectiva, es un elemento principal en la estrategia de tratamiento. En definitiva, este resultado de la presente tesis abre claramente la necesidad de incidir específicamente en la “dosis” de tratamiento a la hora de diseñar nuevos estudios en este campo; posiblemente este concepto pueda ser extendido a otros procedimientos de soporte hepático artificial.

Seguridad del tratamiento

Uno de los elementos de mayor importancia en cualquier intervención terapéutica es la evaluación de su seguridad, lo que adquiere especial relevancia ante un procedimiento invasivo que incluye circulación extracorpórea en pacientes graves con cierto grado de coagulopatía. Como ya se ha indicado, no se encontraron problemas importantes de seguridad o tolerancia relacionados con la rama de tratamiento, ni con la intensidad del mismo; únicamente se detectó que los episodios de sangrado fueron algo más frecuentes de forma no significativa en los pacientes tratados con MARS, como muestran también otros estudios relativos a la seguridad en pacientes similares (73). En este meta-análisis tampoco se demostraron diferencias significativas en eventos adversos considerados de forma individual. Debe señalarse una vez más que la hemorragia de diferentes orígenes, así como la infección, han sido los eventos adversos más frecuentes sin diferencias significativas entre grupos. Se debe señalar

también que el estudio de Hassanein et al. menciona varios casos de inestabilidad hemodinámica y Mitzner et al. y otros trabajos (133) describen trombocitopenia en relación con el tratamiento MARS, lo que concuerda con los resultados encontrados en nuestro trabajo, en el que se produce una disminución de la presión arterial media a mayor intensidad de tratamiento y disminuye el recuento de plaquetas en los pacientes tratados con MARS frente a los que reciben TME. En este sentido, se debe igualmente considerar que los criterios de exclusión eliminaban del reclutamiento en los diferentes estudios a los pacientes con coagulopatía grave o infección activa, por lo que los resultados en términos de seguridad sólo son válidos para paciente similares a los incluidos en los estudios analizados. Por último, es importante destacar que los enfermos incluidos en los diferentes ensayos fueron tratados en centros especializados con medidas de monitorización y control muy rigurosas lo que limita igualmente la validez externa de los resultados; de hecho, no se puede determinar hasta qué punto se podrían reproducir estos resultados de seguridad en otros centros sanitarios menos especializados. A nuestro juicio, el tratamiento con este tipo de dispositivos debe limitarse a centros de excelencia en los cuales se reúna la suficiente experiencia en pacientes graves y se cuente con personal especializado en el control de pacientes con circulación extracorpórea.

Por tanto, a pesar de la seguridad global de la terapia, existen algunos subgrupos de pacientes en los que debería de considerarse la restricción de su uso, como son aquellos con alteraciones importantes de coagulación o trombocitopenia, por el riesgo añadido de sangrado y coagulopatía que pudiera conllevar el uso de la técnica, especialmente en pacientes fuera de los criterios de inclusión descritos (133) (134).

1.3 Potenciales ventajas del meta-análisis de datos individuales frente al meta-análisis convencional como herramienta de síntesis de la evidencia científica.

La revisión sistemática se realizó siguiendo un procedimiento metodológicamente exhaustivo basado en las recomendaciones Cochrane para realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis (111). La localización de los estudios se hizo mediante una amplia búsqueda con criterios de inclusión y exclusión rigurosos, a pesar de la ambigüedad y la falta de consenso en la definición de la entidad (135). El posible sesgo de selección se trató de minimizar con la participación independiente de más de un evaluador y de la aplicación de los criterios PRISMA y QUORUM. A pesar de la alta calidad de los estudios seleccionados se encontraron discrepancias en la forma de recogida de datos, por lo que tuvieron que realizarse varias asunciones en la forma de

agrupar datos y recodificar variables que pudieran afectar en alguna medida a la validez global.

Al realizarse los dos tipos primordiales de meta-análisis se pudieron comparar ambas metodologías y estudiarse en detalle las ventajas e inconvenientes teóricas de las mismas, identificándolas en este contexto en particular.

Al desarrollar el meta-análisis agregado las medidas de efecto de cada uno de los estudios no eran las mismas, por lo que información relevante no pudo tenerse en cuenta como, por ejemplo, la comparación de los niveles de bilirrubina. Sin embargo, a través del MDPI al tener toda la información de cada estudio, se pudieron obtener ésta y otras medidas fundamentales en los trabajos seleccionados (136).

Como ya se apuntaba en la Introducción, unas de las ventajas potenciales del MDPI es la de permitir una mayor complejidad en los análisis al poderse identificar nuevas variables de interés que no se tuvieron en cuenta en los estudios individuales (136, 137). En este trabajo, esto ocurrió en el caso de las variables nuevamente codificadas “intensidad de tratamiento” y “etiología”, o en la variable “CLIF score”, que permitió estudiar el impacto de la terapia MARS en función de los diferentes estratos de la nueva clasificación según el estudio CANONIC. Esta flexibilidad facilitó un análisis más rico en subgrupos concretos así como reformular nuevas hipótesis aplicables a pacientes que se pudieran beneficiar específicamente de este tratamiento. Por tanto, es una metodología que aventaja a la que considera los estudios de forma agregada cuando se quieren focalizar tratamientos en poblaciones específicas (138).

Con este nuevo enfoque metodológico, se ha abierto la posibilidad de hacer un análisis en profundidad creando los modelos de regresión de Cox necesarios para poder determinar la importancia de determinadas variables de interés, lo que no hubiera sido posible con los datos agregados. Así, se ha podido sugerir que la intensidad de tratamiento ha resultado ser una variable independiente que condiciona la supervivencia y que abre la investigación a nuevas preguntas, como es la necesidad de realizar estudios de búsqueda de dosis o número de sesiones más eficaz.

Por otro lado, el análisis agregado de los estudios mostró una importante heterogeneidad de los mismos, que arrojaban resultados en diferentes direcciones, fundamentalmente en el caso de la supervivencia, y que planteaban dudas acerca de la conveniencia de combinarlos. Además, las pruebas que se suelen utilizar para verificar la heterogeneidad (Q Cochran) suelen tener escasa potencia cuando el número de estudios es pequeño, por lo que tienen poca capacidad para detectarla,

como ocurrió en nuestro caso. Sin embargo, si el número de estudios combinados es amplio, el resultado puede ser estadísticamente significativo aunque la magnitud de la heterogeneidad no sea de relevancia clínica. Además, sólo nos indica si hay o no heterogeneidad, mientras que la prueba I^2 aunque mantiene la limitada potencia, sin embargo, permitió cuantificar el grado de heterogeneidad, y podría ayudar a realizar estratificaciones posteriores (119, 139). Sin embargo, la posibilidad de sesgo en el MDPI debida a las diferencias en los resultados principales de cada estudio, y algunas veces a las características de los pacientes, se intentó mitigar mediante el análisis de subgrupos o eliminando el estudio más heterogéneo en algunos análisis (140, 141). Por tanto, en situaciones como la que nos ocupa, parece claro que el MDPI es un método idóneo cuando se plantean meta-análisis con pocos estudios o con una alta heterogeneidad, ya que al tener la información de forma individualizada se pueden controlar mejor los sesgos, analizar por subgrupos y llegar a resultados más fácilmente interpretables.

También hay que mencionar que si los estudios individuales tienen un tamaño muestral pequeño como ocurre en 2 de los 3 estudios seleccionados, la combinación con datos de pacientes individuales conduce a un importante aumento de la potencia estadística, a pesar de que el tamaño muestral de cada uno afecta indiscutiblemente a la dirección de los resultados hacia el estudio con mayor peso. Tampoco hay que olvidar que existió una falta de información importante para algunas variables que impidieron evaluarlas correctamente (p. ej. en el caso del fallo de órganos).

Finalmente, al contarse con información de la supervivencia de cada paciente (142), se pudo explorar este “*end point*” en detalle, teniendo en cuenta la evolución de los pacientes en función de diferentes momentos de seguimiento, que no siempre se pudieron considerar de forma individual.

En resumen, el meta-análisis convencional hubiera sido una herramienta útil en el caso de disponer de muchos estudios con un nivel bajo de heterogeneidad, pero en el presente caso, al aglutinarlos mediante el MDPI, no sólo se ha logrado una mayor potencia estadística y una limitación de sesgos, sino que además se han podido generar nuevas hipótesis, lo cual es una de las ventajas más importantes que aporta al estudio de nuestra pregunta de investigación (143). De hecho, en ámbitos clínicos como el que aquí se aborda, en el que existe una enorme dificultad para la realización de estudios clínicos, la información derivada del MDPI puede ser de gran valor en el futuro diseño de estudios.

Hemos hecho referencia al MDPI en nuestro contexto, pero existen otras aplicaciones en investigación del MDPI y sub-herramientas analíticas útiles para análisis de costes, y mejorar el rendimiento (144) que no son de aplicación en nuestro trabajo pero que sí que se pueden tener en cuenta en estudios futuros en el mismo contexto y que contemplen estas posibilidades.

Para terminar, cabe señalarse que uno de los componentes fundamentales del MDPI es el componente colaborativo sobre todo en la fase inicial de recopilación de los estudios, pero también en el desarrollo del proceso dado que permite aclarar aspectos acerca de los datos y la metodología con los investigadores principales. La colaboración entre grupos es igualmente de gran interés al término del estudio de cara a la presentación de la información relevante al Grupo Colaborador, así como a la difusión de los resultados. De hecho, la realización del MDPI ha supuesto una potenciación de alianzas entre grupos de investigación con líneas de trabajo de similar orientación, con el consiguiente beneficio en términos de una mayor producción científica y de mayor calidad en la dirección de las conclusiones que se obtienen de este estudio.

2. Limitaciones

A pesar de las evidentes ventajas del MDPI existen importantes limitaciones que deben ser mencionadas, algunas de las cuales ya se han comentado en parte. Entre las principales se encuentra el que, a pesar de la estricta metodología de la revisión, persiste la posibilidad de sesgo de selección, principalmente por las múltiples definiciones y criterios utilizados en la delimitación de la enfermedad.

No se puede excluir por completo tampoco el sesgo de publicación, aunque como ya se ha mencionado, se hizo una búsqueda amplia y exhaustiva sin limitaciones de idioma, si bien los resultados negativos tienden siempre a publicarse con menor frecuencia.

Por otro lado, en el análisis convencional no se pudieron obtener las medidas de efecto resumen para algunos resultados deseados. Esto, sin embargo, manifiesta la ventaja en este sentido del MDPI. Además, la elevada heterogeneidad encontrada y la escasez de trabajos que cumplían los criterios de inclusión desaconsejarían el realizar este tipo de meta-análisis.

También hay que mencionar que en el MDPI la generalización de los resultados a nuevas poblaciones y la forma de desarrollo está limitada, ya que los resultados se

basan en ensayos clínicos aleatorios que tienen lugar en centros especializados con un entorno muy controlado.

Se han tenido que realizar asunciones y estimaciones retrospectivas con cierto riesgo de sesgo, al tiempo que se encontró un relativamente elevado número de valores perdidos para algunas variables que impidió su correcta valoración, cosa especialmente relevante en el análisis multivariante.

Por último, sólo cumplieron criterios de inclusión 3 estudios, con grandes diferencias en el tamaño muestral, lo cual afecta a la dirección de los resultados, sesgados hacia los de mayor peso, y no se pudo obtener información de datos individuales de uno de los ensayos seleccionados en la revisión sistemática, aunque por sus características, es muy probable que la falta de esta información no afecte a la interpretación de los resultados.

3. Impacto en la práctica clínica

Los resultados positivos obtenidos en parámetros clínicos relevantes, como son la encefalopatía y la función hepática y renal, apoyan el posible beneficio del uso de esta terapia en pacientes con IHCA frente al tratamiento médico estándar y respaldan los resultados obtenidos en otros estudios (61, 66, 68-70, 80, 81).

El impacto de la terapia MARS, teniendo en cuenta la nueva clasificación del proyecto CANONIC, proporciona nuevas hipótesis cuya demostración serviría para una selección más correcta de pacientes, pudiéndose beneficiar más aquellos pacientes más graves.

Los efectos de la intensidad de tratamiento en la supervivencia podrán sustentar modificaciones en la práctica clínica hacia tratamientos más intensivos en número de sesiones y así conseguir un uso más eficiente del tratamiento.

4. Perspectivas de futuro

A pesar de conocerse los beneficios teóricos del sistema por su impacto en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, sigue sin estar bien explicada la causa

de que no haya un mayor efecto sobre la supervivencia. Serían necesarios estudios, que no sólo profundizaran en esta relación, sino también que aumentaran el conocimiento sobre la complejidad de los mecanismos implicados en la génesis de esta patología, ya que posiblemente puedan estar envueltos otros factores sobre los que no actuaría el tratamiento con MARS, y que de ser tenidos en cuenta, podrían mejorar el tratamiento y posiblemente impactar sobre la supervivencia. De hecho, en el diseño de nuevos dispositivos actualmente en desarrollo se tienen en cuenta estas premisas.

También cabe la posibilidad de que no se hayan podido detectar diferencias en la supervivencia por el número limitado de pacientes de los estudios clínicos. Qué duda cabe, que la mejor alternativa metodológica a cualquier tipo de meta-análisis es la realización de nuevos ensayos clínicos, a pesar de su coste y dificultad. A este respecto, los resultados de este trabajo pueden orientar específicamente las nuevas investigaciones.

Sería necesario que estos trabajos tuvieran en cuenta en su diseño la intensidad del tratamiento que reciben los pacientes, por la importancia que se percibe pueda tener en la supervivencia. Y este aspecto debería de explorarse no sólo en cuanto al número de sesiones adecuado (única dimensión que se ha podido examinar en esta tesis) sino también con respecto al nº de horas más efectivo para cada sesión, la frecuencia de las mismas y la duración del tratamiento en el tiempo. Todos estos elementos adicionales no han sido estudiados en profundidad hasta el momento.

También hay que contemplar la posibilidad de que aplicando la mejor metodología posible no se encuentren los resultados que cabrían esperarse. Ante esta situación, sería necesario continuar con incipientes líneas de trabajo o abrir nuevas vías de investigación en torno a otros sistemas de soporte artificial como alternativa a éste a pesar de ser el más utilizado.

Finalmente, a pesar de que se puedan demostrar ampliamente los beneficios de este sistema, no hay que olvidar su coste, y sería de gran utilidad disponer de estudios de costes que ayudaran a la toma de decisiones acerca de su implantación en centros sanitarios lo pudiera conducir también a la extensión de su uso.

En cuanto a la metodología utilizada, la demostración de las ventajas del meta-análisis de datos individuales frente al convencional, puede ayudar a hacerlo extensible a otros contextos similares en los que los investigadores encuentren pocos trabajos de calidad

suficiente, la realización de estudios clínicos sea muy difícil o la heterogeneidad de los trabajos dificulte la realización de meta-análisis de datos agregados.

VIII. CONCLUSIONES

VIII.CONCLUSIONES

1. El meta-análisis de datos de pacientes individuales, aplicado al contexto del tratamiento de la IHCA mediante diálisis de albúmina, ha permitido un análisis más preciso de sus resultados y la elaboración de hipótesis más ajustadas y rigurosas para el eventual desarrollo de estudios en este campo.
2. El soporte hepático artificial mediante diálisis de albúmina tiene efectos beneficiosos a corto plazo en el hígado, en el cerebro y la función renal en los pacientes con IHCA, que no se traducen en un aumento de la supervivencia a corto plazo.
3. El efecto del tratamiento mediante diálisis de albúmina parece ser más relevante en pacientes con IHCA más avanzada, lo que debe ser explorado de forma específica en el futuro.
4. La intensidad del tratamiento junto con la edad y la puntuación MELD parece asociarse de forma independiente a una significativa mejora de la supervivencia a corto plazo de los pacientes, lo cual debe de ser considerado de forma especialmente importante en el diseño de futuros estudios en este ámbito.

IX. SUMMARY

IX. RESUMEN

Introducción

La insuficiencia hepática crónica agudizada es una entidad de alta prevalencia y mortalidad en pacientes con cirrosis, cuya base fisiopatológica incluye una respuesta inflamatoria tóxica, que conduce finalmente a disfunción orgánica en distintos grados. Sin embargo, a pesar de la importancia de la enfermedad, existen escasas alternativas terapéuticas, más allá del tratamiento médico de soporte. El trasplante hepático es la alternativa más eficaz, pero la escasez de donantes dificulta el acceso.

Los sistemas de soporte hepático artificial son una importante alternativa de tratamiento por su impacto potencial sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, y han demostrado distintos efectos beneficiosos, con resultados variables en cuanto a supervivencia.

El sistema MARS se encuentra entre los más estudiados y utilizados de estos sistemas, habiéndose mostrado beneficios potenciales en supervivencia y en parámetros clínicos y hemodinámicos, con escasos efectos adversos. Sin embargo, los estudios existentes no permiten valorar correctamente la terapia.

Además, la entidad ha sido recientemente redefinida por el proyecto CANONIC, con importantes implicaciones en el pronóstico, al permitir la clasificación de los pacientes en 4 estadios de gravedad en función, fundamentalmente, del grado y número de órganos que fracasan. El impacto del tratamiento con MARS en función de esta nueva gradación se desconoce hasta el momento.

El meta-análisis es considerado una de las mejores herramientas metodológicas de síntesis de evidencia aunque realizar nuevos meta-análisis contribuiría poco al avance del conocimiento en un contexto en que el desarrollo de nuevos ensayos clínicos bien diseñados es difícil. Sin embargo, el meta-análisis de datos individuales aparece como una herramienta más potente y flexible de síntesis de evidencia, que analiza los datos de los estudios clínicos más relevantes y de mayor calidad de manera conjunta, y posteriormente valida, re-analiza y combina los resultados, obteniéndose una información más precisa.

Por tanto, el manejo de la Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada sigue siendo un importante reto clínico en el que el meta-análisis de datos de pacientes individuales puede ser una herramienta metodológica novedosa y adecuada, que ayude a conocer mejor los efectos y resultados de la terapia con MARS, a delimitar la posible existencia

de diferentes patrones pronósticos en los pacientes tratados, para así mejorar su aplicación clínica y orientar los trabajos futuros.

Objetivo

El objetivo de este trabajo es identificar las ventajas del meta-análisis de datos de pacientes individuales para determinar aquellas variables capaces de predecir la evolución clínica y el riesgo de muerte en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada tratados con diálisis de albúmina (MARS).

Objetivos específicos:

O1: Determinar mediante meta-análisis de datos de pacientes individuales los efectos del tratamiento con MARS en variables intermedias de relevancia clínica en pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada.

O2: Estimar a través del meta-análisis de datos de pacientes individuales el efecto de la terapia con MARS en la supervivencia de los pacientes con Insuficiencia Hepática Crónica Agudizada.

O3: Determinar subgrupos de pacientes que potencialmente se podrían beneficiar más de este tratamiento a partir de las variables predictivas de supervivencia identificadas.

O4: Establecer las potenciales ventajas del meta-análisis de datos individuales frente al meta-análisis convencional como herramienta de síntesis de la información científica.

Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática y posteriormente meta-análisis convencional y de datos individuales con los estudios seleccionados según los requisitos metodológicos establecidos.

Con el objetivo de sintetizar los resultados de todas las investigaciones primarias se desarrollaron las estrategias de búsqueda sistemática y exhaustiva de los artículos potencialmente relevantes. De la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 178 estudios, sólo 137 centrados en la pregunta de investigación (71 de ellos revisiones sistemáticas y meta-análisis según criterios de calidad PRISMA y QUORUM). Finalmente sólo 4 cumplieron los criterios de inclusión y de calidad metodológica (según la herramienta CASPe), y sólo en 3 se pudieron obtener los datos. Finalmente,

se realizó la descripción del diseño de los estudios originales, síntesis de los datos e interpretación de los resultados.

Con los 3 estudios seleccionados se realizó el meta-análisis de datos agregados, estableciendo como medida de combinación para la variable supervivencia, encefalopatía hepática y bilirrubina la *odds ratio*. Se realizó un modelo de efectos fijos o aleatorios según la idoneidad y se generó una representación gráfica mediante gráfico de *forest plot*. La heterogeneidad se evaluó mediante la Q de Cochran y la I^2 rechazando la posibilidad de realizar análisis de subgrupos por la escasez de estudios. Finalmente se realizó un análisis del sesgo de publicación mediante gráfico de embudo.

El análisis de datos de pacientes individuales se realizó con los 3 estudios que cumplieron criterios de inclusión y de los que se pudieron obtener los datos. Se estableció la información a solicitar, validándose posteriormente adoptando además las asunciones necesarias para facilitar el nuevo análisis. Se realizó un modelo en una etapa al valorarse como más ventajoso para el logro de los objetivos, y se efectuaron los siguientes análisis:

*Análisis general: En una primera etapa cada estudio individual se analizó de la misma forma. Las variables continuas se describieron mediante la media y la desviación estándar y las categóricas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizaron los test de X^2 , t de Student y ANOVA cuando fueron necesarios. Se verificó que no había diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de cada uno de los grupos de tratamiento. Tanto las características basales como las relacionadas con el fracaso de órganos fueron medidas al 4º día en ambos grupos de tratamiento ya que los 4 estudios aportaban información de evaluación en este momento y porque se ha recomendado recientemente como el mejor punto para evaluar la gravedad de la IHCA.

*Análisis de “tiempo al evento”: El evento de interés principal fue la supervivencia, construida a partir del intervalo de tiempo entre la asignación al azar y la muerte (tiempo hasta la muerte). Se estudió a los 30 días de seguimiento para valorar el efecto de la terapia a medio plazo, ya que los 3 estudios seleccionados permitían valorar la mortalidad en esta ocasión. El método de Kaplan-Meier fue utilizado para estimar la probabilidad supervivencia. Las diferencias en la probabilidad fueron evaluadas mediante el “log-rank test”. En los casos en los que fue más adecuado se utilizó el test de Breslow-Wilcoxon para la comparación de las curvas de supervivencia.

*Análisis de subgrupos: Para el análisis de subgrupos se utilizaron las siguientes variables: edad, sexo, etiología, MELD, CHILD, CLIF score, Grado ACLF, Presión Arterial Media (PAM), Bilirrubina, Creatinina, Na (mEq/L), Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$), Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$), INR, Mejora en función renal, Mejora en la encefalopatía hepática, Intensidad de tratamiento: MARS poco intensivo (menos o igual a 4 sesiones), MARS muy intensivo (más de 4 sesiones). Algunas de las cuales se re-calcularon a partir de las variables basales. Se realizó análisis de subgrupos en función del tratamiento administrado y en función de la intensidad del mismo por ser una variable independiente muy relacionada con la supervivencia.

*Análisis adicionales: Se realizó análisis univariado con las mencionadas variables mediante el método de Kaplan-Meier. Se desarrolló un modelo de riesgos proporcionados de Cox con aquellas variables significativas con el objetivo de valorar de forma conjunta todas las variables que pudieran estar más relacionadas con el riesgo de muerte. El método empleado para la introducción de las variables en el modelo fue el de pasos sucesivos hacia atrás, utilizando como criterio de entrada aquellas variables que había resultado significativas en el modelo univariado con una $p < 0,10$.

Por último, se realizó análisis de la seguridad del tratamiento a partir de los eventos adversos.

El tratamiento de datos y análisis estadístico se realizó mediante el programa PASW Statistics 18 y Statistical Analysis System (SAS) 9.4.

Resultados

Revisión sistemática

Se obtuvieron 4 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Hubo diferencias en la intervención en cuanto al nº de sesiones, aún no consensuado (entre 1 y 10 sesiones).

El estudio con mayor número de pacientes no pudo demostrar diferencias en la supervivencia. Dos estudios, con menor potencia estadística, encontraron mejora en la supervivencia en los pacientes tratados con MARS.

En todos los estudios se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mejora de la encefalopatía hepática (aunque con diferentes criterios de definición de la mejora). Todos los estudios encontraron que la función renal mejoraba en forma de disminución de la creatinina sérica. En tres estudios encontraron una mejora de la

función hepática al disminuir la bilirrubina sérica. Todos los estudios encontraron eventos adversos poco importantes, siendo la infección y las hemorragias los más frecuentes.

Meta-análisis de datos agregados

Los 3 estudios incluyeron información acerca de la mortalidad a los 30 días, por lo que se pudo estudiar esta variable de forma agregada. En el meta-análisis no se pudo demostrar un aumento en la supervivencia en los pacientes tratados mediante MARS frente a aquellos que sólo recibieron tratamiento médico estándar. El nivel de heterogeneidad entre los trabajos fue muy alto.

No se pudo realizar la medida para los niveles de bilirrubina ya que no todos los estudios aportaban esta información agregada.

Los 3 estudios aportaron datos acerca de la mejora en el grado de encefalopatía hepática según los criterios de West-Haven. Los resultados del meta-análisis indican que el uso de MARS supone una mejora de la encefalopatía hepática 4 veces mayor que el tratamiento médico estándar por sí solo, aunque en el análisis de la heterogeneidad el resultado fue también muy elevado.

Finalmente, se decidió no realizar el análisis de sensibilidad en subgrupos dado el escaso número de estudios incluidos.

Meta-análisis de datos de pacientes individuales

Se obtuvieron datos de pacientes individuales en 3 de los 4 estudios que cumplían criterios de inclusión en la revisión sistemática. Se incluyeron 285 pacientes, 138 en el brazo de Tratamiento Médico Estándar y 147 tratados con MARS. No hubo diferencias significativas en ambos grupos de tratamiento en cuanto a las características basales clínico-hemodinámicas y de función de órganos en el momento de la inclusión, por tanto, ambos grupos eran comparables.

Entre los resultados más importantes se ha demostrado el efecto positivo del tratamiento en la mejora de variables intermedias a corto plazo como se la encefalopatía hepática y los niveles de bilirrubina y creatinina, sin embargo no se muestra un efecto significativo en la supervivencia de estos pacientes.

La mayor intensidad de tratamiento con MARS (mayor o igual a 4 sesiones) se identificó como una variable independiente relacionada con la supervivencia y con la mejora en parámetros como la bilirrubina, el INR o el MELD a corto plazo. Además, el

tipo e intensidad de tratamiento parece condicionar la supervivencia en función de la gravedad de la enfermedad según el proyecto CANONIC sugiriendo que pacientes más graves se beneficiarían más de un tratamiento más intensivo con MARS.

La intensidad de tratamiento, además de la edad y la puntuación MELD basal, aparecen como variables independientes predictivas de supervivencia.

Por otro lado, se han realizado análisis en profundidad que han permitido generar nuevas hipótesis, los cuales han sido posibles al disponer de datos de pacientes individuales y no se hubieran podido llevar a cabo únicamente con la información agregada, limitada y con alta heterogeneidad, demostrándose así la superioridad e idoneidad metodológica de este tipo de meta-análisis en este ámbito.

Conclusiones

1. El meta-análisis de datos de pacientes individuales, aplicado al contexto del tratamiento de la IHCA mediante diálisis de albúmina, ha permitido un análisis más preciso de sus resultados y la elaboración de hipótesis más ajustadas y rigurosas para el eventual desarrollo de estudios en este campo.
2. El soporte hepático artificial mediante diálisis de albúmina tiene efectos beneficiosos a corto plazo en el hígado, en el cerebro y la función renal en los pacientes con IHCA, que no se traducen en un aumento de la supervivencia a corto plazo.
3. El efecto del tratamiento mediante diálisis de albúmina parece ser más relevante en pacientes con IHCA más avanzada, lo que debe ser explorado de forma específica en el futuro.
4. La intensidad del tratamiento junto con la edad y la puntuación MELD parece asociarse de forma independiente a una significativa mejora de la supervivencia a corto plazo de los pacientes, lo cual debe de ser considerado de forma especialmente importante en el diseño de futuros estudios en este ámbito.

IX.SUMMARY

Introduction

Acute-on chronic liver failure (ACLF) is an entity with a high mortality and prevalence in cirrhosis. The most important pathogenetic factor is the presence of a toxic inflammatory response that finally leads to organ failure in different grades. Despite the importance of the disease there are no alternative therapies besides supportive treatment. Liver transplantation is the most effective alternative in these patients, but it is highly limited by donor shortage.

Artificial liver support systems are a theoretical therapeutic option due to its potential impact in the physiopathology. Furthermore, they have shown some beneficial effects in intermediate variables with controversial results regarding survival.

The molecular adsorbent recirculating system (MARS) is one of the most extensively studied and used artificial liver support systems showing benefits in clinical and hemodynamic parameters, with few adverse effects but without definitive findings regarding survival. Nevertheless, this therapy cannot be correctly assessed with the current studies.

The concept of ACLF has been recently redefined by the CANONIC project. The most important finding of this study is the classification of severity of patients in four stages depending on the grade and number of organ failure. Interestingly, the impact of the different therapies has not been evaluated according this new classification.

Meta-analysis is considered as the best available methodological tool in the synthesis of evidence. However the development of new conventional meta-analysis probably would help little to the development of new knowledge, On the other hand, meta-analysis of individual patient data provides the possibility to perform more powerful and flexible analyses including multivariate analyses at the patient level. Therefore, this tool is able to provide more accurate information as compared with conventional meta-analysis. Thus, meta-analyses based on individual patient data could be a new and suitable methodological instrument that helps to better understand the effects and results of the MARS therapy in the management of ACLF.

Objective

To evaluate possible advantages of meta-analysis of individual patient data in the identification of variables that could predict the clinical evolution and death risk in acute-on chronic liver failure patients treated with albumin dialysis (MARS).

Specific objectives:

O1: To determine through meta-analysis of individual patient data the effects of MARS on intermediate variables with clinical relevance in acute-on chronic liver failure patients.

O2: To estimate through meta-analysis of individual patient data the effects of MARS on survival of acute-on chronic liver failure patients.

O3: To determine, through the survival predictive variables previously identified, subgroups of patients with different prognostic and therapeutic profiles

O4: To establish the possible benefits of the meta-analysis of individual patient data versus the conventional meta-analysis as a tool of scientific evidence synthesis.

Material y Methods

After a detailed systematic review, afterwards a conventional and individual patient meta-analysis with the selected studies according to the methodological pre-established criteria was developed.

Systematic and in-depth search strategy was performed in the potentially relevant papers. 178 studies were obtained from the initial search (only 137 focused in the research problem, and 71 of them from systematic reviews and meta-analysis, according to the PRISMA and QUORUM quality criteria). Finally, only four studies met the inclusion criteria and methodological quality criteria (according to CASPe skill). Individual data were available only in three studies. Finally, the description of the original studies design, data synthesis and results interpretation were elaborated

Conventional meta-analysis was made with the three selected studies. The combination measure for the survival, bilirubin level, and hepatic encephalopathy variables was the *odds ratio*.

Random-effects model or fixed-effects model was chosen appropriately and a forest plot was depicted. Heterogeneity was assessed with Cochran Q and I^2 . Subgroup

analysis was not made due to the small number of studies. Publication bias was studied by using funnel plot.

Meta-analysis of individual patient data included three studies that met the inclusion criteria and had available data. The necessary information was requested and validated; several assumptions for the new analysis were done. A one-stage model meta-analysis was considered more suitable and the following analyses were performed:

*General analysis: Each study was analyzed in the same way. Continuous variables were described through the mean and standard deviation and categorical variables through absolute values and percentages. Chi-Square, t-test and ANOVA were used when it was necessary.

Baseline homogeneity for both treatment groups was verified. Baseline and day 4 clinical characteristics and presence and number of organ failure were measured because the studies contained this, and because this time frame has been recently recommended as the best point for evaluating ACLF severity.

* Time-to-event analysis: The main event of interest was survival, as considered from the time interval between randomization and death (time to death). The three studies measured the mortality at 30 days of follow-up, and we assessed the therapy effect at this moment. The Kaplan-Meier method was used to estimate survival probability. The “log-rank test” (or Breslow-Wilcoxon test when appropriate) was used to compare differences between the survival curves.

*Subgroups analysis: The following variables were studied: age, gender, etiology, MELD, CHILD, CLIF score, ACLF grade, mean arterial pressure, bilirubin, creatinine, serum sodium (mEq/L), leukocytes ($\times 10^3/\mu\text{L}$), platelets ($\times 10^3/\mu\text{L}$), INR, kidney function improvement, hepatic encephalopathy improvement, and treatment intensity: low-intensity MARS (< or = 4 sessions), high-intensity MARS (more 4 sessions). Some variables were recalculated from baseline variables. Subgroups analysis was constructed depending on the type and intensity of treatment

*Additional analysis: Univariate model were developed with the variables mentioned above. Cox proportional hazards model was performed to identify independent predictors of death after a backward selection approach including the variables with a p value <0.10 in univariate analysis.

Finally, a safety assessment was performed.

Data management and statistical analysis were made with PASW Statistics 18 and Statistical Analysis System (SAS) 9.4 programs.

Results

Systematic Review

Four studies met the inclusion criteria. There were differences among the three studies regarding the prescheduled number of sessions, (between 1 and 10 sessions).

The study with the greater sample did not show survival differences. However, two low-powered studies, found survival improvement in patients treated with MARS.

All studies found significant differences in the improvement of hepatic encephalopathy. Kidney function also improved in all of them. Three studies found an improvement in liver function assessed by a decrease in serum bilirubin. There were no significant adverse effects, being, the most common infection and bleeding.

Aggregated data meta-analysis

The three studies included information about mortality at 30 days. There were no differences in survival related to the use of MARS as compared with standard medical treatment. Sensitivity analysis found a high heterogeneity level of among the studies.

Because not all the studies provided aggregated information about serum bilirubin levels this parameter could not be studied.

All the studies provided data about hepatic encephalopathy improvement based on West-Haven criteria. Meta-analysis results point that the use of MARS clearly improves hepatic encephalopathy as compared with standard medical treatment, although heterogeneity was also very high.

Finally, we did not performed sensitivity analysis due to the low number of include studies.

Meta-analysis of individual patient data

As previously mentioned, we obtained individual patient data in three out of four studies that met inclusion criteria in the systematic review. 285 patients were included: 138 in the standard medical treatment arm and 147 in the MARS treatment arm.

There were no significant differences in both groups regarding clinical/hemodynamic baseline and organ function characteristics.

Although the use of MARS had a positive impact on intermediate variables at short term (hepatic encephalopathy and bilirubin and creatinine levels) this was not translated to a significant effect on survival.

The higher intensity treatment with MARS (4 sessions or more) was identified as an independent variable of survival and of improvement in certain parameters, as bilirubin, INR, and MELD. Besides, the type and intensity of treatment seem to determine the survival according the severity of the disease based on the CANONIC classification, thus suggesting that the more severe patients are those that could obtain higher benefits with a more intensive MARS treatment.

Furthermore, the intensity of treatment, besides age and MELD score, appears as an independent variable predicting survival.

On the other hand, the results of the study clearly show the superiority of meta-analysis of individual patient data as compared to the conventional meta-analysis because the former allows the possibility to perform additional in-depth analysis that induces the generation of new research hypotheses.

Conclusions

1. Meta-analysis of individual patient data, applied to the acute-on chronic liver failure patients treated with albumin dialysis, allows a more precise analysis of the results helping to the development of more robust hypotheses that may assist in the development of new studies in this field.
2. Artificial liver support system with albumin dialysis has beneficial short term effects in liver, brain and kidney function in acute-on chronic liver failure patients, but these effects do not lead to a short-time survival increase.
3. Treatment with albumin dialysis seems to be more useful in more severely affected acute-on chronic liver failure patients indicating that this suggestion should be specifically studied in the future.
4. The intensity of treatment, together with age and MELD score, are independently associated to a short-term survival improvement ACLF. This fact, should be specially considered in the future design of therapeutic studies in this field.

X. ANEXO

X. ANEXO: Tabla de estudios evaluados para su inclusión en el MDPI.

FUENTE	REVISTA	AUTOR	ESTUDIO	AÑO	IDIOMA	n	CUMPLE CRITERIOS	CASPe
PubMed	Liver Transplantation	Mitzner SR et al.	Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial.	2000	Inglés	13	SI	+2
PubMed	Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi	Zhou X et al.	Clinical research of patients with acute or chronic hepatic failure treated with molecular adsorbent recirculating system	2002	Chino	25	NO	
PubMed	Ann Hepatol	Cisneros-Garza LE et al.	The molecular adsorbent recirculating system as a liver support system: summary of Mexican experience	2014	Inglés	15	NO	
PubMed	Ann Intern Med	Saliba F et al.	Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial.	2013	Inglés	102	NO	
PubMed	Artif Organs	Donati G et al.	Extracorporeal detoxification for hepatic failure using molecular adsorbent recirculating system: depurative efficiency and clinical results in a long-term follow-up	2014	Inglés	269	NO	
PubMed	Hepatology	Bañares R, et al.	Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial.	2013	Inglés	189	SI	+2
PubMed	Anesteziol Reanimatol	Iampol'skiĭ AF et al.	Hemostasis during MARS therapy and hemodiafiltration in patients with acute renal-hepatic failure	2012	Ruso	62	NO	
PubMed	Hepatogastroenterology	Huang YK et al.	Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy	2012	Inglés	120	NO	
PubMed	Liver International	Hassanein T et al.	Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: possible impact of albumin dialysis on hospitalization costs	2003	Inglés	17	NO	
PubMed	Cost Effectiveness and Resource Allocation	Hessel F P	Economic evaluation of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure	2006	Inglés	33	NO	
PubMed	Eur J Gastroenterol Hepatol	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	2010	Inglés	149	NO	
PubMed	Hepatology	Hassanein TI et al.	Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis	2007	Inglés	70	SI	+2
PubMed	ASAIO J	Stadlbauer V et al.	Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure	2007	Inglés	8	NO	
PubMed	Crit Care	Stadlbauer V et al.	Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure	2006	Inglés	8	NO	
PubMed	Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi	Zhang J et al.	Survival analysis on liver failure patients treated with an artificial liver support system	2006	Chino	518	NO	
PubMed	Crit Care	Laleman W 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	2006	Inglés	18	NO	
PubMed	Liver Transplantation	Sen S et al.	Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study	2004	Inglés	18	NO	
PubMed	Liver International	Catalina MV et al.	Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure	2003	Inglés	4	NO	

PubMed	Liver	Mullhaupt B et al.	First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure	2002	Inglés	6	NO	
PubMed	Ther Apher Dial	Klammt S, Mitzner SR, Reisinger EC, Stange J	No sustained impact of intermittent extracorporeal liver support on thrombocyte time course in a randomized controlled albumin dialysis trial	2014	Inglés	43	NO	
PubMed	Hepatology	Heemann U et al.	Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study	2002	Inglés	24	SI	+2
PubMed	ASAIO J	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	2004	Inglés	27	NO	
WOS	Therapeutic Apheresis and Dialysis	Oettl, K. et al.	Effect of Extracorporeal Liver Support by Molecular Adsorbents Recirculating System and Prometheus on Redox State of Albumin in Acute-on-Chronic Liver Failure	2009	Inglés	18	NO	
WOS	Metabolic Brain Disease	Koivusalo, AM. et al.	Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy	2008	Inglés	82	NO	
WOS	International Journal of Artificial Organs	Gong, D. et al.	Significant decrease in dialysate albumin concentration during molecular adsorbent recirculating system (MARS) therapy	2008	Inglés	8	NO	
WOS	Hepatobiliary & pancreatic diseases international	Ding, Y.T. et al.	Molecular adsorbent recycling system in treating patients with acute liver failure: a bridge to liver transplantation.	2004	Inglés	8	NO	
WOS	Liver International	Choi, JY et al.	Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation - a pilot study	2005	Inglés	10	NO	
WOS	Liver International	Zeh, N et al.	The effect of extracorporeal albumin dialysis on plasma phospholipid fatty acids in patients with end-stage liver disease	2003	Inglés	11	NO	
WOS	Zhonghua gan zang bing za zhi	Zhou, X.M. et al.	Clinical research of patients with acute or chronic hepatic failure treated with molecular adsorbent recirculating system	2002	Chino	25	NO	
WOS	Liver	Loock, J et al.	Amino acid dysbalance in liver failure is favourably influenced by recirculating albumin dialysis (MARS)	2002	Inglés	11	NO	
WOS	Critical Care Medicine	Sorkine, P. et al.	Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure	2001	Inglés	8	NO	
EMBASE	Journal of Hepatology	Loock J et al.	Are only bilirubin and bile acids removed by albumin dialysis? — observations of a randomized two center clinical trial	2002	Inglés	12	NO	
EMBASE	Medicina Intensiva	Herrera-Gutiérrez ME et al.	Seguridad y eficacia de la terapia MARS aplicada mediante monitores de TCRR	2007	Español	31	NO	
EMBASE	Transplantation Proceedings	Pugliese F et al.	Hemodynamic Improvement as an Additional Parameter to Evaluate the Safety and Tolerability of the Molecular Adsorbent Recirculating System in Liver Failure Patients	2008	Inglés	191	NO	
EMBASE	Transplantation Proceedings	Novelli G et al.	Cytokine Level Modifications: Molecular Adsorbent Recirculating System Versus Standard Medical Therapy	2009	Inglés	30	NO	
EMBASE	Transplantation Proceedings	Koivusalo AM, Vakkuri A, Höckerstedt K, Isoniemi H	Experience of MARS Therapy With and Without Transplantation in 101 Patients With Liver Insufficiency	2005	Inglés	101	NO	
EMBASE	Hepatology	Steiner C, Zinggredre A, Viertler A	Experiences with MARS therapy in liver disease: analysis of 385 patients of the international MARS registry	2003	Inglés	385	NO	
EMBASE	Hepatology	Schmidt LE, Tofteng F, Strauss GI, Larsen FS	171 Cerebral amino acid and oxidative metabolism in patients with hepatic encephalopathy during treatment with the molecular adsorbents recirculating system	2003	Inglés	.	NO	
CCTR Cochrane	Artif Organs	Stange J , Hassanein TI , Mehta R , Mitzner SR and Bartlett RH	The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers	2002	Inglés	103	NO	

CCTR Cochrane	Hepatology international (Proceeding Paper)	Chiu A	Management of liver failure and artificial liver support.	2010	Inglés	.	NO	
CCTR Cochrane	Journal of Hepatology (Proceeding Paper)	Hu XB , Zhou Y , Zhao YQ , Liao ME , He MR and Wang MM	Therapeutic application of molecular adsorbents recirculating system (MARS) in chronic severe hepatitis patients complicated with multi organ failure	2005	Inglés	82	NO	
CCTR Cochrane	Journal of Hepatology	Stange J et al.	New extracorporeal liver support for chronic liver disease complicated by cholestasis-results of a prospective controlled randomized two center trial	2001	Inglés	.	NO	
CCTR Cochrane	Liver Transplantation	Klammt S et al.	Improvement of impaired albumin binding capacity in acute-on-chronic liver failure by albumin dialysis.	2008	Inglés	22	NO	
Google Scholar	Biochemia Medica	D Lebherz-Eichinger, R Schwarzer, MC Motal	Liver transplantation reverses hypergammaglobulinemia in patients with chronic hepatic failure	2015	Inglés	7	NO	
Google Scholar	Kazan Med Zh	Kutepov D.E	Probit-Analysis for Assessing the Effectiveness of Various Treatment Methods for Chronic Liver Failure.	2014	Ruso	294	NO	
Google Scholar	Liver Transplantation	Schmidt LE, LB Svendsen, VR Sørensen	Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure	2001	Inglés	8	NO	
Google Scholar	International journal of Artificial Organs	Stefoni S, L Coli, L Bolondi, G Donati	Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative results in 22 patients	2006	Inglés	22	NO	
Google Scholar	Artif Organs	Campli CD, R Gaspari, V Mignani, G Stifano	Successful MARS Treatment in Severe Cholestatic Patients with Acute on Chronic Liver Failure		Inglés	7	NO	
Google Scholar	Plos ONE	Xu X, X Liu, Q Ling, Q Wei, Z Liu, X Xu, L Zhou	Artificial liver support system combined with liver transplantation in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure	2013	Inglés	115	NO	
Google Scholar	Liver International	Chiu A, LMY Chan, ST Fan	Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: the Hong Kong experience	2006	Inglés	22	NO	
Google Scholar	J Gastrointestin Liver Dis	Rusu EE, M Voiculescu, DS Zilisteanu	Molecular Adsorbents Recirculating System in Patients with Severe Liver Failure. Experience of a Single Romanian Centre	2009	Inglés	27	NO	
Google Scholar	Chinese Medical Journal	Wang MM, SJ Chen, QF Ye, YJ Yang, S Chen	Liver support therapy with molecular adsorbents recirculating system in liver failure: a summary of 252 cases from 14 centers in China.	2008	Chino	252	NO	
Clinical Trials (US NIH)	NCT02310542	Hospices Civils de Lyon	Comparison of Two Liver Dialysis Systems : MARS Versus SPAD in Severe Liver Failure	2014 (Recruiting)	Inglés	40	NO	
Clinical Trials (US NIH)	NCT00407004	Medical University of Graz	Elimination of Albumin-Bound Substances by MARS and Prometheus	2006	Inglés	10	NO	
Clinical Trials (US NIH)	NCT00287235	Hassanein (Gambro Renal Products, Inc.)	Efficacy of Albumin Dialysis to Treat Patients With Hepatic Encephalopathy Using The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)	2004	Inglés	70	SI (DUPLICADO)	
Clinical Trials (US NIH)	NCT00614146	Bañares R.	Recompensation of Exacerbated Liver Insufficiency With Hyperbilirubinemia and/or Encephalopathy and/or Renal Failure (RELIEF)	2009	Inglés	172	SI (DUPLICADO)	
Clinical Trials (EU)	No identificados estudios							
HSRProj	No identificados estudios							
Rev.Sis-MA	J Am Soc Nephrol	Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Nöldge-Schomburg G.	Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure	2001	Inglés	>400	NO	
Rev.Sis-MA	Transplant Proc	Gaspari R et al.	Molecular adsorbent recirculating system in liver transplantation: Safety and efficacy	2006	Inglés	28	NO	
Rev.Sis-MA	Intens Care Med	Camus C, Lavoué S, Gacouin A, et al.	Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation	2006	Inglés	23	NO	

Rev.Sis-MA	Transplant Proc	Isoniemi H, Koivusalo AM, Repo H, et al.	The effect of albumin dialysis on cytokine levels in acute liver failure and need for liver transplantation	2005	Inglés	43	NO	
Rev.Sis-MA	Ther. Apher	Ash SR	Powdered sorbent liver dialysis and pheresis in treatment of hepatic failure	2001	Inglés	56	NO	
Rev.Sis-MA	Transplant Proc	Seige M, Kreyman B, Jeschke B, Schweigart U, Kopp KF, Classen	Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis	1999	Inglés	.	NO	
Rev.Sis-MA	Hepatology (AASLD Abstract)	Blei A	Efficacy of Albumin Dialysis (MARS) in patients with cirrhosis and advanced grades of hepatic encephalopathy: a prospective controlled, randomized multicentred trial	2004	Inglés	70	NO	
Rev.Sis-MA	Surgery	Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Bartlett RH	Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis	2001	Inglés	9	NO	
Rev.Sis-MA	Artificial Organs	Stange J et al.	Molecular Adsorbent Recycling System (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support	1999	Inglés	13	NO	
Rev.Sis-MA	Hepatology	Mullen KD	Treatment of the hepatorenal syndrome. Lesson from the MARSTrial	2002	Inglés	13	NO	
Rev.Sis-MA	Gut	Wong F, Raina N, Richardson R	Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis who have failed vasoconstrictor treatment	2010	Inglés	6	NO	
Rev.Sis-MA	Indian J Gastroenterol	Waghlikar GD, Lee KH, Pandey D, et al.	Pretransplant optimization by Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severely decompensated chronic liver disease	2007	Inglés	70	NO	

XI. BIBLIOGRAFÍA

XI.BIBLIOGRAFÍA

1. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001 Feb;33(2):464-70.
2. Podoll AS, DeGolovine A, Finkel KW. Liver support systems--a review. *ASAIO J*. 2012 Sep-Oct;58(5):443-9.
3. Durand F BJ. Acute liver failure and related disorders. In: Rodés J BJ, Blei AT,, Reichen J y Rizzetto M e, editors. *Textbook of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice*. Blackwell Publishing 2007. p. 1291-312.
4. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. Acute liver failure: what is it? *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1306-7.
5. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet*. [Review]. 2010 Jul 17;376(9736):190-201.
6. Escorsell A, Mas A, de la Mata M. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2007 Oct;13(10):1389-95.
7. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. [Comparative Study]. 1989 Aug;97(2):439-45.
8. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood purification*. [Review]. 2002;20(3):252-61.
9. Larson AM. Diagnosis and management of acute liver failure. *Current opinion in gastroenterology*. 2010 May;26(3):214-21.
10. Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008 Oct;14 Suppl 2:S67-79.
11. Larsen FS, Bjerring PN. Acute liver failure. *Current opinion in critical care*. 2011 Apr;17(2):160-4.
12. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1179-97.
13. Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013 Nov 7;19(41):7069-77.
14. Willars C. Update in intensive care medicine: acute liver failure. Initial management, supportive treatment and who to transplant. *Current opinion in critical care*. 2014 Apr;20(2):202-9.
15. Mas A, Escorsell A, Fernandez J. Liver transplantation for acute liver failure: a Spanish perspective. *Transplantation proceedings*. 2010 Mar;42(2):619-21.
16. Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *Journal of hepatology*. 2004 Feb;40(2):192-7.
17. Hoyer DP, Munteanu M, Canbay A, Hartmann M, Gallinat A, Paul A, et al. Liver transplantation for acute liver failure: are there thresholds not to be crossed? *Transpl Int*. 2014 Jun;27(6):625-33.

18. Murray KF, Carithers RL, Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1407-32.
19. Castells A, Salmeron JM, Navasa M, Rimola A, Salo J, Andreu H, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology*. 1993 Aug;105(2):532-8.
20. Meneu-Diaz JC, Moreno-Gonzalez E, Garcia I, Moreno-Elola A, Perez Saborido B, Fundora Suarez Y, et al. Starting a new program of split liver transplantation after a low learning curve: a reality in centers with large experience in liver surgery and whole liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1699-704.
21. 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 Oct 15;159(8):522-31.
22. Wlodzimirow K, Abu-Hanna A, Chamuleau RA. Acute-on-chronic liver failure - its definition remains unclear. *Journal of hepatology*. 2013 Jul;59(1):190-1.
23. Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, et al. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. [Editorial]. 2014 Jul;147(1):4-10.
24. Escorsell A, Mas A. Acute on chronic liver failure. *Gastroenterología y Hepatología* 2010;2(33):126-34.
25. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426-37, 37 e1-9.
26. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*. 2014 Nov;61(5):1038-47.
27. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amoros A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Journal of hepatology*. 2015 Apr;62(4):831-40.
28. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*. 2002;22 Suppl 2:5-13.
29. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Nov;59(11):1561-9.
30. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *Journal of hepatology*. 2012 Dec;57(6):1336-48.
31. Graziadei IW. The clinical challenges of acute on chronic liver failure. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011 Sep;31 Suppl 3:24-6.
32. Dhiman RK, Agrawal S, Gupta T, Duseja A, Chawla Y. Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014 Oct 28;20(40):14934-41.
33. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Current opinion in critical care*. 2011 Apr;17(2):165-9.
34. Kim TY, Kim DJ. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol*. 2013 Dec;19(4):349-59.

35. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013 Aug;19(8):879-86.
36. Rosa-Diez G, Gadano A. Non biological artificial devices: what do they mean and what is their role today?. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*. 2012 Jun;42(2):135-44.
37. Nyberg SL. Bridging the gap: advances in artificial liver support. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2012 Nov;18 Suppl 2:S10-4.
38. Phua J, Lee KH. Liver support devices. *Current opinion in critical care*. 2008 Apr;14(2):208-15.
39. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut*. 2009 Dec;58(12):1690-702.
40. Demetriou AA, Brown RS, Jr., Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Annals of surgery*. 2004 May;239(5):660-7; discussion 7-70.
41. Struecker B, Raschzok N, Sauer IM. Liver support strategies: cutting-edge technologies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;11(3):166-76.
42. Nevens F, Laleman W. Artificial liver support devices as treatment option for liver failure. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2012 Feb;26(1):17-26.
43. Rozga J, Malkowski P. Artificial liver support: quo vadis? *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2010 Oct-Dec;15(4):92-101.
44. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *Jama*. 2003 Jan 8;289(2):217-22.
45. Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2011 Aug;5(4):523-37; quiz 37.
46. Faybik P, Krenn CG. Extracorporeal liver support. *Current opinion in critical care*. 2013 Apr;19(2):149-53.
47. Tritto G, Davies NA, Jalan R. Liver replacement therapy. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. [Review]. 2012 Feb;33(1):70-9.
48. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, et al. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artificial organs*. 1999 Jan;23(1):81-6.
49. Kramer L, Bauer E, Schenk P, Steininger R, Vigl M, Mallek R. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wiener klinische Wochenschrift..* 2003 Sep 15;115(15-16):599-603.
50. Rifai K, Tetta C, Ronco C. Prometheus: from legend to the real liver support therapy. *The International journal of artificial organs*. 2007 Oct;30(10):858-63.
51. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, 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.

52. Rademacher S, Oppert M, Jorres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2011 Oct;5(5):591-9.

53. Skwarek A, Grodzicki M, Nyckowski P, Kotulski M, Zieniewicz K, Michalowicz B, et al. The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results. *Transplantation proceedings*. 2006 Jan-Feb;38(1):209-11.

54. Leckie P, Davies N, Jalan R. Albumin regeneration for extracorporeal liver support using prometheus: a step in the right direction. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):690-2.

55. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2006 Apr;10(2):132-7.

56. Krisper P, Stadlbauer V, Stauber RE. Clearing of toxic substances: are there differences between the available liver support devices? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011 Sep;31 Suppl 3:5-8.

57. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artificial organs*. 2006 Apr;30(4):276-84.

58. Atienza Merino G. Evaluation of extracorporeal liver support systems in the treatment of liver failure. A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;33(5):352-62.

59. Banares R, Catalina MV, Vaquero J. Liver support systems: will they ever reach prime time? *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Mar;15(3):312.

60. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J*. 1993 Jul-Sep;39(3):M621-5.

61. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincon D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2003;23 Suppl 3:39-43.

62. Stange J, Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver. *The International journal of artificial organs*. 1996 Nov;19(11):677-91.

63. 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 : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004 Sep;10(9):1109-19.

64. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):782-9 e3.

65. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *Journal of hepatology*. 2005 Jul;43(1):142-8.

66. Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, Hansen BA, Larsen FS. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2001 Aug;7(8):709-12.
67. Mitzner S, Loock J, Peszynski P, Klammt S, Majcher-Peszynska J, Gramowski A, et al. Improvement in central nervous system functions during treatment of liver failure with albumin dialysis MARS--a review of clinical, biochemical, and electrophysiological data. *Metabolic brain disease*. 2002 Dec;17(4):463-75.
68. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2007 Dec;46(6):1853-62.
69. Pares A, Deulofeu R, Cisneros L, Escorsell A, Salmeron JM, Caballeria J, et al. Albumin dialysis improves hepatic encephalopathy and decreases circulating phenolic aromatic amino acids in patients with alcoholic hepatitis and severe liver failure. *Crit Care*. 2009;13(1):R8.
70. Kobashi-Margain RA, Gavilanes-Espinar JG, Gutierrez-Grobe Y, Gutierrez-Jimenez AA, Chavez-Tapia N, Ponciano-Rodriguez G, et al. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Annals of hepatology*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S70-6.
71. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Kortzen G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Therapeutic apheresis : official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis*. 2001 Oct;5(5):417-22.
72. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2000 May;6(3):277-86.
73. Kramer L, Kodras K. Detoxification as a treatment goal in hepatic failure. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011 Sep;31 Suppl 3:1-4.
74. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Novelli L, Berloco P, et al. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver*. 2002;22 Suppl 2:43-7.
75. Stutchfield BM, Simpson K, Wigmore SJ. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support. *The British journal of surgery*. 2011 May;98(5):623-31.
76. Tan HK. Molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2004 May;33(3):329-35.
77. Kantola T, Koivusalo AM, Parmanen S, Hockerstedt K, Isoniemi H. Survival predictors in patients treated with a molecular adsorbent recirculating system. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009 Jun 28;15(24):3015-24.
78. Bertrán MJ EA, Lafuente S, Mas A, Llupià A, Trilla A, Arroyo V. Sistemas de soporte hepático artificial. Barcelona: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya 2009.
79. Lafuente S, Bertran MJ, Escorsell A. *Medicina clinica*. 2011 Apr 23;136(11):484-7.

80. Heemann U, Treichel U, Loock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):949-58.
81. 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*. 2013 Mar;57(3):1153-62.
82. Kapoor D. Molecular adsorbent recirculating system: albumin dialysis-based extracorporeal liver assist device. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2002 Dec;17 Suppl 3:S280-6.
83. Marangoni R, Bellati G, Castelli A, Romagnoli E. Development of high-efficiency molecular adsorbent recirculating system: preliminary report. *Artificial organs*. 2014 Oct;38(10):879-83.
84. 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 Oct;6(4):929-36.
85. Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004 Sep;10(9):1099-106.
86. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):CD003628.
87. Ferenci P, Kramer L. MARS and the failing liver-Any help from the outer space? *Hepatology*. 2007 Dec;46(6):1682-4.
88. Wauters J, Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011 Sep;31 Suppl 3:9-12.
89. Arroyo V, Fernandez J, Mas A, Escorsell A. Molecular adsorbents recirculating system (MARS) and the failing liver: a negative editorial for a positive trial? *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2143-4.
90. Bailar JC, 3rd. The promise and problems of meta-analysis. *The New England journal of medicine*. 1997 Aug 21;337(8):559-61.
91. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. An illustrated guide to the methods of meta-analysis. *J Eval Clin Pract*. 2001 May;7(2):135-48.
92. Goodman NW. Meta-analysis. *Anaesthesia*. 1997 Aug;52(8):723-5.
93. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *Journal of clinical epidemiology*. 2000 Feb;53(2):207-16.
94. Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO J*. 2012 Jan-Feb;58(1):51-9.
95. Banares R, Catalina MV, Vaquero J. Molecular Adsorbent Recirculating System and Bioartificial Devices for Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2014 Nov;18(4):945-56.
96. Oxman AD, Clarke MJ, Stewart LA. From science to practice. Meta-analyses using individual patient data are needed. *Jama*. 1995 Sep 13;274(10):845-6.
97. Jones AP, Riley RD, Williamson PR, Whitehead A. Meta-analysis of individual patient data versus aggregate data from longitudinal clinical trials. *Clin Trials*. 2009 Feb;6(1):16-27.
98. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*. 2010;340:c221.

99. Vale CL, Rydzewska LH, Rovers MM, Emberson JR, Gueyffier F, Stewart LA. Uptake of systematic reviews and meta-analyses based on individual participant data in clinical practice guidelines: descriptive study. *BMJ*. 2015;350:h1088.
100. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. *Cochrane Working Group. Statistics in medicine*. 1995 Oct 15;14(19):2057-79.
101. Stewart GB, Altman DG, Askie LM, Duley L, Simmonds MC, Stewart LA. Statistical analysis of individual participant data meta-analyses: a comparison of methods and recommendations for practice. *PLoS one*. 2012;7(10):e46042.
102. Organization WH. Guidelines for WHO guidelines. *Global Programme on Evidence for Health Policy* 2003.
103. Tierney JF, Pignon JP, Gueyffier F, Clarke M, Askie L, Vale CL, et al. How individual participant data meta-analyses have influenced trial design, conduct, and analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 2015 Nov;68(11):1325-35.
104. Debray TP, Riley RD, Rovers MM, Reitsma JB, Moons KG. Individual participant data (IPD) meta-analyses of diagnostic and prognostic modeling studies: guidance on their use. *PLoS medicine*. 2015 Oct;12(10):e1001886.
105. Tierney JF, Vale C, Riley R, Smith CT, Stewart L, Clarke M, et al. Individual Participant Data (IPD) Meta-analyses of Randomised Controlled Trials: Guidance on Their Use. *PLoS medicine*. 2015 Jul;12(7):e1001855.
106. D'Amico G, Criscuoli V, Fili D, Mocciaro F, Pagliaro L. Meta-analysis of trials for variceal bleeding. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):1023-4; author reply 4-5.
107. Deltenre P, Trepo E, Rudler M, Monescillo A, Fraga M, Denys A, et al. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015 Sep;27(9):e1-9.
108. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *Journal of hepatology*. 2005 Dec;43(6):990-6.
109. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):825-34.
110. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS medicine*. 2007 Mar 27;4(3):e78.
111. Higgins JPG, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration*; 2011 [cited 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org].
112. Urrutia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Medicina clinica*. 2010 Oct 9;135(11):507-11.
113. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *Jama*. 2015 Apr 28;313(16):1657-65.
114. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology*. 1977 Apr;72(4 Pt 1):573-83.

115. 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 Feb;22(2):213-20.
116. Klammt S, Mitzner SR, Stange J, Loock J, Heemann U, Emmrich J, et al. Improvement of impaired albumin binding capacity in acute-on-chronic liver failure by albumin dialysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008 Sep;14(9):1333-9.
117. Loock J HU, Mitzner S, Treichel U, Stange J, Peszynski P, Liebe S, Klammt S. Are only bilirubin and bile acids removed by albumin dialysis? — observations of a randomized two center clinical trial. *Journal of hepatology*. 2002;36(1):163.
118. G A. Diálisis con albúmina mediante el sistema MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t2008 Contract No.: Consultas Técnicas: CT2008/02.
119. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
120. Song F, Sheldon TA, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis. *Eval Health Prof*. 2001 Jun;24(2):126-51.
121. Molinero L. Metaanálisis, una guía rápida para lectores y usuarios. *Hipertensión*. 2008;25(3):108-20.
122. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *Jama*. 2006 Feb 8;295(6):676-80.
123. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):243-52.
124. Martinez-Gonzalez MA, Alonso A, Lopez Fidalgo J. What is hazard ratio? Concepts in survival analysis. *Medicina clinica*. 2008 Jun 14;131(2):65-72.
125. Palmer BF, Henrich WL. Recent advances in the prevention and management of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan;19(1):8-11.
126. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007 Dec;46(6):1872-82.
127. Gronbaek H, Rodgaard-Hansen S, Aagaard NK, Arroyo V, Moestrup SK, Garcia E, et al. Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis without or with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Journal of hepatology*. 2016 Apr;64(4):813-22.
128. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S131-43.
129. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *Journal of hepatology*. 2016 Jan;64(1):69-78.
130. Karvellas CJ, Stravitz RT. High volume plasma exchange in acute liver failure: Dampening the inflammatory cascade? *Journal of hepatology*. 2016 Jan;64(1):10-2.

131. Zhang Q, Yang F, Li X, Wang LW, Chu XG, Zhang H, et al. Trichostatin A Protects Against Experimental Acute-on-Chronic Liver Failure in Rats Through Regulating the Acetylation of Nuclear Factor-kappaB. *Inflammation*. 2015;38(3):1364-73.
132. Lee KC, Baker LA, Stanzani G, Alibhai H, Chang YM, Jimenez Palacios C, et al. Extracorporeal liver assist device to exchange albumin and remove endotoxin in acute liver failure: Results of a pivotal pre-clinical study. *Journal of hepatology*. 2015 Sep;63(3):634-42.
133. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA, Steltzer H, Krenn CG, Unger S, et al. Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R24.
134. Bachli EB, Schuepbach RA, Maggiorini M, Stocker R, Mullhaupt B, Renner EL. Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2007 May;27(4):475-84.
135. Ahmed I, Sutton AJ, Riley RD. Assessment of publication bias, selection bias, and unavailable data in meta-analyses using individual participant data: a database survey. *BMJ*. 2012;344:d7762.
136. Stewart LA, Tierney JF. To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof*. 2002 Mar;25(1):76-97.
137. Trikalinos TA, Ioannidis JP. Predictive modeling and heterogeneity of baseline risk in meta-analysis of individual patient data. *Journal of clinical epidemiology*. 2001 Mar;54(3):245-52.
138. Hannink G, Gooszen HG, van Laarhoven CJ, Rovers MM. A systematic review of individual patient data meta-analyses on surgical interventions. *Syst Rev*. 2013;2:52.
139. Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun;11(2):193-206.
140. Smith CT, Williamson PR, Marson AG. Investigating heterogeneity in an individual patient data meta-analysis of time to event outcomes. *Statistics in medicine*. 2005 May 15;24(9):1307-19.
141. Smith CT, Williamson PR, Marson AG. An overview of methods and empirical comparison of aggregate data and individual patient data results for investigating heterogeneity in meta-analysis of time-to-event outcomes. *J Eval Clin Pract*. 2005 Oct;11(5):468-78.
142. Thomas D, Radji S, Benedetti A. Systematic review of methods for individual patient data meta-analysis with binary outcomes. *BMC medical research methodology*. 2014;14:79.
143. Debray TP, Moons KG, van Valkenhoef G, Efthimiou O, Hummel N, Groenwold RH, et al. Get real in individual participant data (IPD) meta-analysis: a review of the methodology. *Res Synth Methods*. 2015 Dec;6(4):293-309.
144. Riley RD, Price MJ, Jackson D, Wardle M, Gueyffier F, Wang J, et al. Multivariate meta-analysis using individual participant data. *Res Synth Methods*. 2015 Jun;6(2):157-74.