



## Sistemas de soporte hepático extracorpóreo Extracorporeal Liver Support Systems

Fredy Ariza Cadena\*, Luis Felipe Carmona Serna\*\*, Iván Fernando Quintero C.\*\*\*,  
Luis Armando Caicedo\*, Carlos A. Vidal Perdomo\*, Luis Fernando González\*.

Recibido: noviembre 16 de 2010. Enviado para modificaciones: noviembre 22 de 2010. Aceptado: mayo 18 de 2011.

### RESUMEN

**Introducción.** Los sistemas de soporte hepático extracorpóreo (SHE) surgen como una alternativa al trasplante hepático (TH), dado el incremento en la incidencia de falla hepática aguda (FHA), falla hepática crónica agudizada (FHCA), así como las restricciones en la oferta de órganos.

**Objetivo.** Revisión de la literatura de los sistemas de soporte hepático extracorpóreo.

**Metodología.** Búsqueda de la literatura publicada entre julio de 1990 y noviembre de 2010 en las principales bases de datos médicas que incluyeron MEDLINE, SciELO y EMBASE, de artículos que analizaran tecnologías relacionadas con sistemas de soporte hepático en cuanto a sus especificaciones técnicas, sus usos y la evidencia respecto a su efectividad en pacientes con algún tipo de falla hepática que requirieran soporte.

**Resultados.** Estos sistemas pueden dividirse en artificiales (hemofiltración, sistema MARS) y bioartificiales (como el Hepatassist™). Su fundamento consiste en reemplazar los procesos de detoxificación relacionados específicamente con el sistema de bilirrubinas, la eliminación de aminoácidos aromáticos, agentes inflamatorios y el manejo de los productos de degradación del sistema de la coagulación. Los recientes avances en bioingeniería y biogenética han hecho que estas tecnologías se acerquen cada vez más a una

### SUMMARY

**Background.** Extracorporeal liver support systems (ELS) have emerged as an alternative to liver transplant (LT), given the growing incidence of acute liver failure (ALF), acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the limited organ supply.

**Objective.** Review of literature about Extracorporeal Liver Support Systems.

**Methodology.** A literature search was conducted on the main medical databases including MEDLINE, SciELO and EMBASE for papers published between July 1990 and November 2010 looking at technologies associated with liver support systems, their technical specifications, their use, and evidence regarding their effectiveness in patients with some forms of liver failure requiring support.

**Results.** These systems may be divided into artificial (hemofiltration, MARS) and bioartificial (such as the Hepatassist™). They work by replacing detoxification processes associated specifically with bilirubins, aromatic aminoacids, and inflammatory agents, and the elimination of breakdown products of coagulation. Recent advances in bioengineering and biogenetics have brought these technologies closer to

\* Departamento de Trasplante de Órganos Sólidos, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia. Correspondencia: Carrera 98 No. 18-49 Cali, Colombia. Correo electrónico: fredyariza@hotmail.com

\*\* Anestesiólogo, Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: pipecarmonaserna@gmail.com

\*\*\* Residente de Anestesiología. Universidad del Valle. Cali, Colombia.

*forma ideal, permitiendo que sean utilizados con relativo éxito en humanos. Los SHE, en su gran mayoría en desarrollo, pretenden no solo actuar como puente al TH, sino que, en casos puntuales, pueden llegar a ser la piedra angular del tratamiento mientras la FHA logra resolverse.*

**Palabras clave:** Insuficiencia hepática, fallo hepático agudo, hígado artificial, fallo hepático. (Fuente: DeCS, BIREME).

## INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda (FHA), fulminante (FHF) y la crónica agudizada (FHCA) son un motivo cada vez más frecuente de admisión a las unidades de cuidado intensivo pediátrico y de adultos. Aunque su incidencia es baja (1-6 casos/millón/año) el riesgo de disfunción multiorgánica, deterioro severo y muerte es alto, así como también los costos derivados de su atención (1). La incidencia de FHF es probablemente más alta en aquellas zonas donde son frecuentes las hepatitis infecciosas, aunque la toxicidad inducida por medicamentos como el acetaminofén y, en nuestro medio, la ingesta accidental o los intentos de suicidio con fósforo blanco también son causas importantes (2,3,4).

Teniendo en cuenta la escasa disponibilidad de donantes y la frecuente ineficacia del manejo médico convencional para soportar la vida de estos pacientes en espera potencial de un trasplante hepático (TH) (5,6), se han venido desarrollando nuevas tecnologías de soporte vital que permitan mantener temporalmente a estos pacientes como un puente al trasplante, o en algunos casos, pueden incluso funcionar como terapia definitiva mientras la FH se autoresuelve (7,9). Estos sistemas, denominados "sistemas de soporte hepático extracorpóreo" (SHE), tienen como función primordial eliminar de manera eficaz metabolitos tóxicos, como las bilirrubinas, y otros derivados del catabolismo con actividad biológica, que de otra manera ocasionarían serias implicaciones en la función orgánica y hemodinámica de los pacientes con FH (9-13).

## FISIOLOGIA DE LA FALLA HEPATICA: FUNDAMENTOS

La FHA sobreviene como resultado de una injuria hepática directa que ha sido lo suficientemente severa como para producir lesión he-

*the ideal, enabling their use in humans with a relative degree of success. ELS systems, most of them still under development, are designed not only to act as a bridge for LT but may also become the cornerstone of treatment in specific cases while the ALF resolves.*

**Keywords:** Hepatic insufficiency, liver, artificial, liver failure, liver failure, acute. (Source: MeSH, NLM).

## INTRODUCTION

Acute liver failure (ALF), fulminant hepatic failure (FHF) and acute-on-chronic liver failure (ACLF) are a growing reason for admission to pediatric and adult intensive care units. Although their incidence is low (1-6 cases/million/yr), the risk of multiple organ dysfunction, severe illness and death is high, as are also high the health-care costs associated with these diseases. (1). The incidence of FHF is probably higher in those areas where infectious hepatitis is common, although toxicity induced by medications such as acetaminophen and, in our setting, the accidental intake of white phosphorus or attempted suicide with this substance, are also significant causes (2,3,4).

Considering the shortage of donors and the frequent ineffectiveness of conventional medical management for supporting life while these patients wait for liver transplant (LT) (5,6), new life support technologies are being developed to help these patients and act as bridges to transplantation or, in some cases, as definitive therapy while the LF resolves (7,9). These systems, called "extracorporeal liver support systems" (ELS), are designed mainly to effectively remove toxic metabolites such as bilirubins and other biologically-active catabolic by-products that would otherwise cause serious effects on organic and hemodynamic function in patients with LF (9-13).

## PHYSIOLOGY OF LIVER FAILURE: BASICS

ALF occurs as a result of a direct injury to the liver, sufficiently severe as to produce massive hepatocyte dysfunction and hemorrhagic

patocitaria masiva y diátesis hemorrágica. Algunas condiciones sistémicas, como la sepsis y el shock cardiogénico, pueden causar disfunción hepatocitaria y falla multiorgánica como parte de su presentación clínica (3). Para efectos prácticos, la FHA puede clasificarse de acuerdo a su tiempo de inicio en fulminante (< 2 semanas luego del inicio de la ictericia), y subfulminante (2 semanas a 3 meses luego del inicio de la ictericia). La FHF representa la forma más letal de FHA, con una mortalidad de casi el 100% cuando esta se asocia a falla renal aguda, una de las dos complicaciones más importantes junto con la aparición de edema cerebral severo (1,4,15). Las anomalías químicas más frecuentes en estos pacientes incluyen la elevación de las concentraciones séricas de bilirrubinas, sales biliares, amonio, lactato, ácidos grasos libres, aminoácidos aromáticos, ácido gamma-amino-butírico (falso neurotransmisor) y mercaptanos. De estos, el amonio parece jugar un rol central en la patogénesis de la encefalopatía hepática y el edema cerebral, mientras que las bilirrubinas han mostrado ser tóxicas para los neutrófilos polimorfonucleares al inhibir su respuesta citotóxica frente a las bacterias (14).

Los principios en que se basa la terapia médica convencional en FHA, suponen tres pilares fundamentales (7,8,10,16): soporte metabólico, soporte de la coagulación y detoxificación.

- a. **Soporte metabólico:** se pueden aportar nutrientes y electrolitos mediante el soporte nutricional parenteral y enteral.
- b. **Soporte de la coagulación:** se soporta fundamentalmente mediante terapia transfusional, aunque atañe todos los riesgos inherentes a las reacciones transfusionales que ello implica.
- c. **Destoxificación:** es posible realizarla en forma parcial mediante la lactulosa y terapias de reemplazo renal modificadas como la hemofiltración.

Cuando es insuficiente la terapia médica convencional, se hace necesario implementar estrategias basadas en la ingeniería biomédica, las cuales pretenden reemplazar funciones específicamente relacionadas con procesos de detoxifi-

diathesis. Certain systemic conditions such as sepsis and cardiogenic shock may cause hepatocyte failure and multiple organ failure as part of their clinical manifestations (3). For all practical purposes, ALF may be classified according to onset as fulminant (< 2 weeks after the onset of jaundice), and subfulminant (2 weeks to 3 months after the onset of jaundice). FHF is the most lethal form of ALF, with almost 100 % mortality when associated with acute renal failure, one of the two most important complications together with the onset of severe cerebral edema (1,4,15). The most frequent chemical abnormalities in these patients include increased serum concentration of bilirubins, bile salts, ammonium, lactate, free fatty acids, aromatic aminoacids, gamma-aminobutyric acid (false neurotransmitter) and mercaptanes. Of these, ammonium appears to play a key role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy and cerebral edema, while bilirubins have shown to be toxic for polymorphonuclear neutrophils because they inhibit their cytotoxic response to bacteria (14).

The principles on which conventional medical therapy for ALF is based consist of three fundamental pillars (7,8,10,16): metabolic support, coagulation support and detoxification.

- a. **Metabolic support:** nutrients and electrolytes may be provided in the form of parenteral and enteral nutrition.
- b. **Coagulation support:** this form of support is provided basically through transfusion therapy, despite the inherent risk of reactions.
- c. **Detoxification:** it may be possible to achieve partial detoxification using lactulose and modified renal replacement therapies such as hemofiltration.

When conventional medical therapy is insufficient, strategies based on biomedical engineering are required in order to replace functions associated specifically with detoxification processes. These relate, in particu-

cación que están relacionados con el sistema de bilirrubinas, la eliminación de aminoácidos aromáticos y el manejo de los productos de degradación del sistema de la coagulación. Los SHE pueden ser artificiales (sin elementos biológicos) y bioartificiales (que contienen líneas celulares humanas o animales, generalmente hepatocitos cultivados) (8,17). A diferencia de los primeros, que tienen como única función la desintoxicación del paciente, los SHE bioartificiales adicionan algunas funciones de síntesis (proteínas plasmáticas y factores de coagulación).

### **METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN**

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada entre julio de 1990 y noviembre de 2010 en las principales bases de datos médicas que incluyeron MEDLINE, SciELO y EMBASE, con el objetivo de encontrar artículos que analizaran tecnologías relacionadas con sistemas de soporte hepático en cuanto a sus especificaciones técnicas, sus usos y la evidencia respecto a su efectividad en pacientes con algún tipo de falla hepática que requirieran soporte. Los términos MeSH (Medical Subject Headings) que se emplearon para la búsqueda incluyeron: "Hepatic Insufficiency/therapy", "Life Support Systems/instrumentation", "Liver Failure", "Sorption Detoxification", "Liver, Artificial" y "bioartificial liver", solos o en combinación. De igual manera, se amplió la búsqueda a posibles investigaciones en curso que pudieran estar inscritas en registros como clinicaltrials.gov y reportes de abstracts presentados en congresos internacionales de gastroenterología, hepatología o trasplante hepático.

Se revisó la literatura estratificando su grado de evidencia, estableciendo en orden de importancia, en primer lugar, los estudios clínicos, luego los cohortes, prospectivas y retrospectivas, y por último, las series de casos. Se eliminaron las publicaciones que fueran reportes de casos o aquellas que, por su enfoque, no correspondieran al tema de revisión.

### **SISTEMAS DE SOPORTE HEPÁTICO EXTRACOPÓREO ARTIFICIALES (SHEA)**

#### **Sistemas de Hemofiltración**

Son sistemas basados en el principio físico natural de convección (difusión facilitada por fuerzas

lar, to the bilirubin system, the removal of aromatic aminoacids and the elimination of breakdown products of the coagulation system. ELS systems may be artificial (without biological elements) and bioartificial (containing human or animal cell lines, usually cultured hepatocytes). (8,17). Unlike the former, whose sole function is to detoxify the patient, bioartificial ELS performs certain synthesis functions (plasma proteins and coagulation factors).

### **REVIEW METHODOLOGY**

A literature search was conducted on the main medical databases including MEDLINE, SciELO and EMBASE for papers published between July 1990 and November 2010 looking at technologies associated with liver support systems, their technical specifications, their use, and evidence regarding their effectiveness in patients with some forms of liver failure requiring support. The MeSH terms (Medical Subject Headings) used for the search included "Hepatic Insufficiency/therapy", "Life Support Systems/instrumentation", "Liver Failure", "Sorption Detoxification", "Liver, Artificial" and "bioartificial liver", alone or in combination. The search was also expanded to potential ongoing research that might be included in registries such as clinicaltrials.gov and abstracts reported at international gastroenterology, hepatology or liver transplant meetings.

The review of the literature was done on the basis of levels of evidence by order of importance, starting with clinical trials, followed by prospective and retrospective cohorts and, finally, case series. Case reports or publications whose scope did not cover the topic under review were discarded.

### **ARTIFICIAL EXTRACORPOREAL LIVER SUPPORT SYSTEMS (AELS)**

#### **Hemofiltration systems**

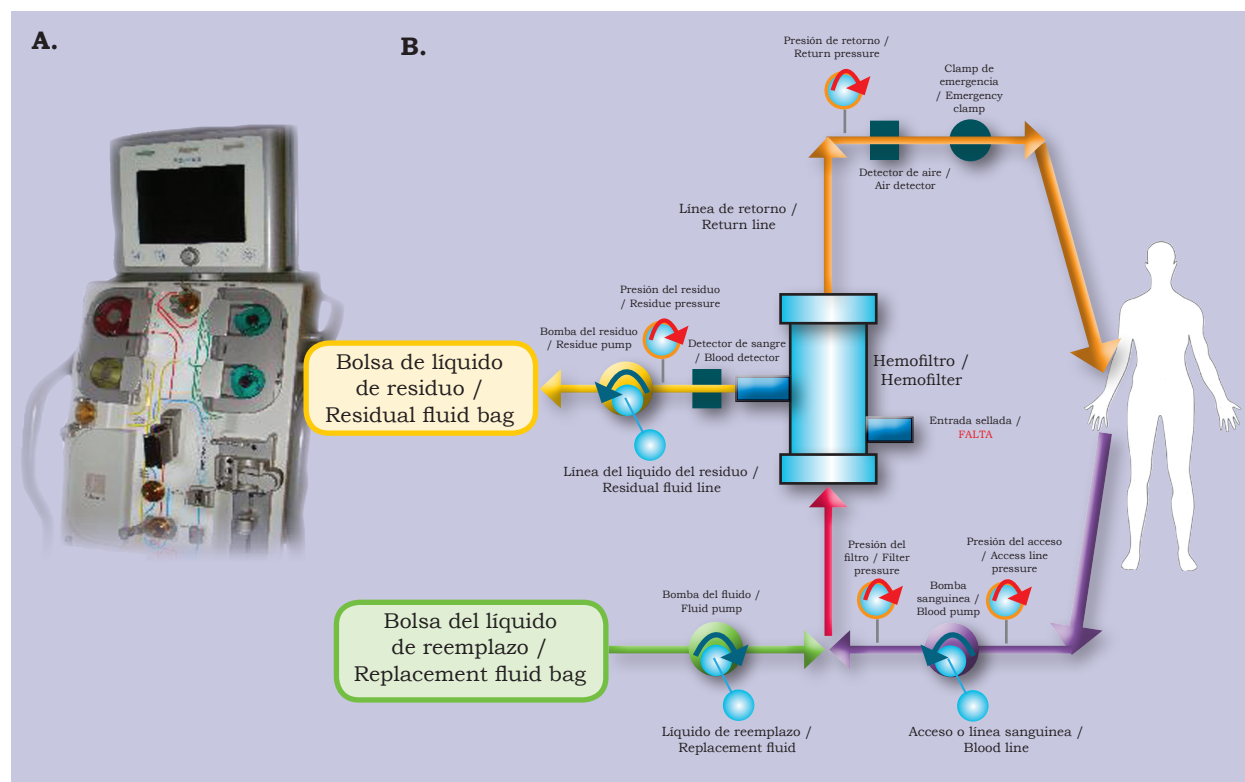
These systems are based on the natural physical convection principle (diffusion facilitated

centrípetas que transportan aniones a través de una membrana semipermeable). Su principal diferencia con la hemodiálisis radica en que en la interface extracorpórea no se encuentra ninguna sustancia de tipo dialisato que medie el intercambio molecular (12,16). (El término 'dialisato' se define como una sustancia química que permite el intercambio y la depuración de metabolitos y toxinas).

La utilidad de esta terapia de reemplazo se centra en la posibilidad de eliminar líquidos y tóxicos, al tiempo que se mantiene la estabilidad hemodinámica del paciente. Para su implementación se requiere una máquina de hemofiltración, de accesos vasculares con catéteres de hemodiálisis de doble vía y de personal entrenado en el manejo de estos sistemas (Figura 1). Se ha descrito su utilidad en el manejo de la falla renal asociada a FHA y encefalopatía; sin embargo,

by centripetal forces that carry anions through a semipermeable membrane). The main difference with hemodialysis is that no dialysate-type substance used to mediate molecular exchange is present at the extracorporeal interface. (12,16). (The term 'dialysate' is defined as a chemical substance that enables metabolite and toxin exchange and clearance).

The use of this replacement therapy focuses on the elimination of fluids and toxic substances while maintaining the patient's hemodynamic stability. It requires a hemofiltration machine, vascular lines with two-way hemodialysis catheters, and staff trained in the management of these systems (Figure 1). It has been shown to be useful in the management of renal failure associated with ALF and encephalopathy; however, published results are not conclusive



**Figura 1. A.** Equipo para hemofiltración convencional. **B.** Configuración esquemática de líneas y dispositivos de seguridad. Modificado del original disponible en: <http://healthforworld.blogspot.com/2008/10/hemofiltration.html>

**Figure 1. A.** Conventional hemofiltration device. **B.** Schematic configuration of the lines and safety devices. Modified from the original available at: <http://healthforworld.blogspot.com/2008/10/hemofiltration.html>

los estudios publicados no han sido conclusivos sobre su verdadera utilidad terapéutica (8,18).

### **Sistemas de Adsorción / Readsorción Molecular Recirculante (MARS)**

De la sigla inglesa MARS (Molecular Adsorption/Readsorption System), los Sistemas de Adsorción/Readsorción Molecular Recirculante constituyen la evolución de los sistemas de hemofiltración. Este sistema incorpora dos interfaces adicionales al hemofiltro: una interface de albúmina para adsorber algunos aminoácidos y otros tóxicos, y una interface de carbón activado para adsorber elementos iónicos. (El término 'adsorción' se define como la capacidad de una sustancia para atraer y atrapar otros materiales o partículas sobre su superficie). (11,19,20)

Se ha documentado su efectividad en la disminución de los niveles séricos de aminoácidos aromáticos, bilirrubinas, triptófano, óxido nítrico, interleuquinas 3 y 6, y factor de necrosis tumoral, impactando de manera significativa en la progresión a encefalopatía hepática en FHA y en la reducción de la severidad de la misma, además de facilitar la "recuperación" hepática mientras se resuelve la noxa desencadenante (21-25).

Los escenarios donde el sistema MARS ha sido utilizado con mejores resultados incluyen la FHF tóxica, las FHF secundarias a sepsis o fallo circulatorio y también la FHASC (26-29).

La capacidad del MARS para eliminar elementos tóxicos y ayudar a mejorar el balance electroquímico está dada por la combinación de sus interfaces, las cuales incluyen (Figura 2):

- a. Hemodializador de albúmina:** a través de una cámara hueca, este actúa como dialisato y permite eliminar las sustancias tóxicas ligadas a proteínas como sustancias tóxicas hidrosolubles. Posteriormente, esta albúmina es dializada y filtrada de nuevo, devolviéndose libre de toxinas al circuito.
- b. Hemodializador prototipo:** el hemodializador de flujo MARS tiene un área de superficie de 2,1 m<sup>2</sup>, un grosor de membrana de 100 nm y un peso molecular máximo de 50kDa. Este circuito está conectado a una columna de diálisis con dialisato y una co-

regarding its true therapeutic effectiveness (8,18).

### **Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS)**

The MARS is the next step in the evolution of hemofiltration systems. This system incorporates two additional interfaces aside from the hemofilter: an albumin interface to adsorb certain aminoacids and other toxic substances, and an activated charcoal interface for the adsorption of ionic elements. (The term 'adsorption' refers to a substance's ability to attract and trap other materials or particles on its surface.) (11,19,20).

It has been shown to be effective at reducing serum levels of aromatic aminoacids, bilirubins, triptophane, nitric oxide, interleukins 3 and 6, and tumor necrosis factor, resulting in a significant impact on the progression to hepatic encephalopathy in ALF and the reduction of its severity. Moreover, it has been shown to facilitate hepatic "recovery" while the triggering insult is resolved (21-25).

The situations where the MARS system has produced the best results include toxic FHF, FHF secondary to sepsis or circulatory failure, and also in ACLF (26-29).

The MARS system's ability to remove toxic substances and help improve electrochemical balance is determined by the combination of its interfaces, including the following (Figure 2):

- a. Albumin hemodialyzer:** It acts as a dialysate through a hollow chamber and permits the removal of toxic substances bound to proteins in the form of water-soluble toxic substances. Later, this albumin is dialyzed and filtered again, returning to the system free of toxins.
- b. Prototype hemodialyzer:** The MARS flow hemodialyzer has a surface area of 2.1 m<sup>2</sup>, the membrane is 100 nm thick, and the molecular weight is 50kDa. This circuit is connected to a dialysis column with dialysate

lumna de carbón activado. Se considera que la hemodíalisis es de bajo flujo y que el gradiente de difusión se mantiene por la recirculación constante de albúmina.

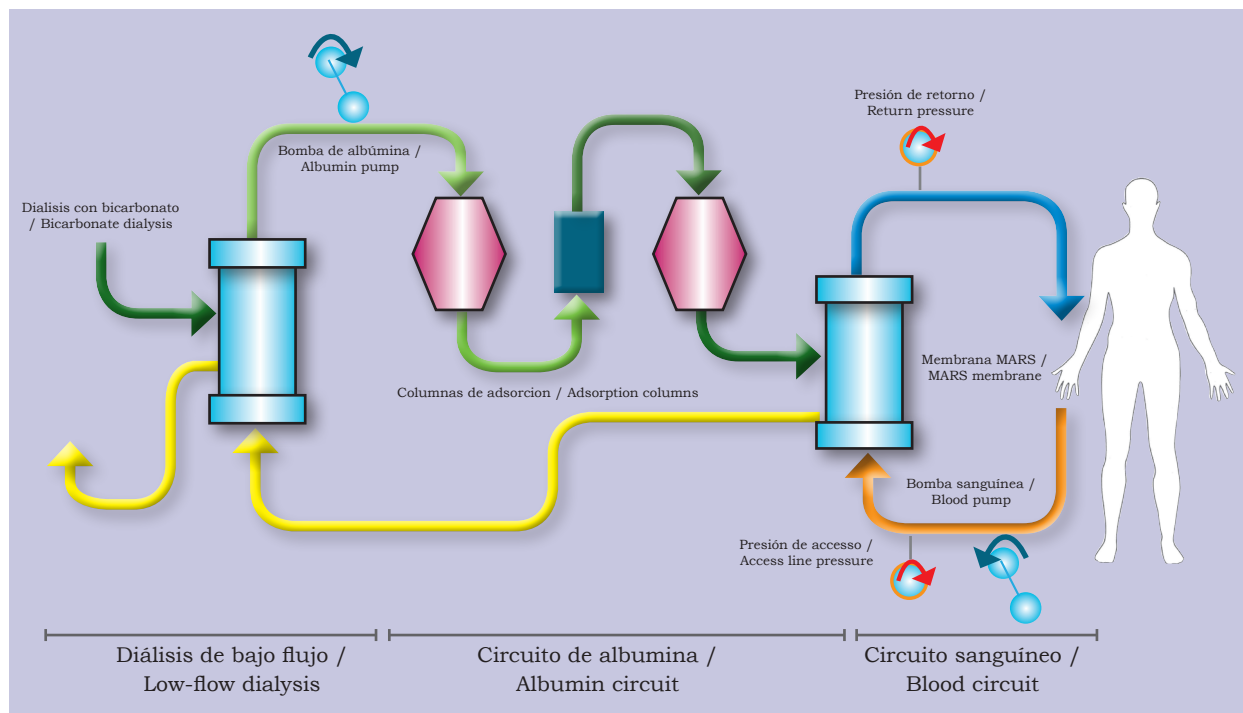
- c. **Interface activa de carbón activado:** contribuye a la destoxificación de aniones orgánicos.
- d. **Interface de resina de intercambio aniónico:** colabora en la consecución de electro-neutralidad y balance electroquímico.

Dentro de los resultados obtenidos con el MARS en las diferentes series se ha descrito mejoría del perfil hemodinámico con incremento de la resistencia vascular sistémica, así como disminución de los requerimientos de vasopresores y de la resistencia vascular renal, probablemente asociados a la depuración de citoquinas (30-32). De igual manera, se ha evidenciado disminución de los niveles séricos de bilirrubinas (especialmente conjugada), azoados y creatinina, disminución

and an activated charcoal column. It is considered that the hemodialysis is of low flow and that the diffusion gradient is maintained because of the constant albumin recirculation.

- c. **Active activated charcoal interface:** It contributes to organic anion detoxification.
- d. **Anion exchange resin interface:** It helps establish electroneutrality and electrochemical balance.

Results obtained with MARS in the different series include improved hemodynamic profile with increased systemic vascular resistance, as well as a lower need for vasopressors and reduced renal vascular resistance, probably due to cytokine clearance (30-32). Likewise, there is evidence of lower serum bilirubin levels (in particular conjugated bilirubins), azoates and creatinine, reduced intracranial pressure and



**Figura 2.** Sistema MARS. Se encuentra compuesto por dos circuitos en paralelo que son comunicados por uno intermedio (albúmina), en donde se encuentran resinas de intercambio iónico (columnas de adsorción) y una columna de carbón activado. (Diagrama del autor).

**Figure 2.** MARS. It consists of two parallel circuits communicated by an intermediate circuit (albumin) with ion exchange resins are located (adsorption columns) and an activated charcoal column. (Author's diagram.)

de la presión intracraneana y de la hipertensión portal, mejoría de la encefalopatía, de la perfusión renal y prurito (24,30,31,33-36).

A pesar de los aparentes beneficios que esta terapia extracorpórea puede ofrecer, realmente se han realizado muy pocos estudios con una metodología adecuada para evaluar su verdadero beneficio. Se han descrito casos en los cuales pacientes con insuficiencia hepática han sido tratados con MARS sin trasplante hepático, evidenciándose altas tasas de mortalidad (78-100 %), motivo por el cual su empleo está indicado para servir como puente hasta realizar el trasplante, ya que permite optimizar y mantener el estado clínico previo al mismo. Además, se encuentra indicado en el manejo posterior de la disfunción del injerto (7,19,26,33,37,38).

Se ha descrito que el sistema MARS puede empeorar la coagulopatía y el sangrado, por lo que se hace necesario minimizar la anticoagulación durante el proceso de la diálisis (39-41). Aunque se ha propuesto que la única contraindicación para la utilización de este sistema sea la presencia de coagulación intravascular diseminada, muchos de los pacientes con FHA se presentan con fibrinólisis aumentada y pueden reconocerse frecuentemente estados de coagulación intravascular diseminada leves (3,40). En un estudio realizado por Faybik y Cols (42), se demostró que, a pesar de asociarse con recuentos bajos de plaquetas y de niveles de fibrinógeno, la cinética del coágulo evaluada mediante tromboelastografía no se alteraba de manera importante en pacientes que habían sido tratados con el MARS; tampoco se observó que este sistema empeorara la fibrinólisis, siendo bien tolerado aún en pacientes con coagulopatía severa.

Por último, desde el punto de vista de la relación costo-efectividad podría considerarse que, a pesar del elevado costo del MARS y las demás terapias de soporte hepático (6.000 euros en promedio), estos tienen un potencial prometedor en el manejo de la FHCA (43,44). Los defensores de estos sistemas han sugerido que, en algunos casos, puede producirse la recuperación de la disfunción hepática aguda, evitándose incluso la necesidad de un trasplante hepático y los costos derivados de su seguimiento (27,28,33,45,46).

portal hypertension, and improvement of encephalopathy, renal perfusion and pruritus (24,30,31,33-36).

Despite the apparent benefits of this extracorporeal therapy, very few studies have been conducted using an adequate methodology to assess its actual benefit. Cases have been described of patients with hepatic insufficiency treated with MARS with no liver transplant, avoiding high mortality rates (78-100 %). For this reason, it is indicated to serve as a bridge before transplant, since it allows to optimize and maintain the patient's clinical condition at the same time. Moreover, it is indicated for management after graft dysfunction (7,19,26,33,37,38).

There are reports describing a worsening of coagulopathy and bleeding with the use of MARS, and for this reason anticoagulation must be minimized during the process of dialysis (39-41). Although it has been proposed that the only contraindication to the use of this system is the presence of disseminated intravascular coagulation, many patients with ALF show increased fibrinolysis and it is frequent to find mild states of disseminated intravascular coagulation (3,40). Faybik et al. (42), showed that, despite an association with low platelet counts and fibrinogen levels, the kinetics of the clot, studied by means of thromboelastography, did not change significantly in patients treated with MARS; additionally, the system was not found to worsen fibrinolysis and it was well tolerated even by patients with severe coagulopathy.

Finally, as far as cost-effectiveness is concerned, despite the high cost of MARS and all other liver support therapies (6,000 euros in average), these systems are promising for the management of ACLF (43,44). Advocates of these systems have suggested that, in some cases, the acute liver dysfunction may resolve, avoiding the need for liver transplant and the costs associated with follow-up. (27,28,33,45,46).

### **DIÁLISIS CON SISTEMA DE SEPARACIÓN FRACCIONADA DE PLASMA Y ADSORCIÓN (FPSA):**

El sistema Prometheus, desarrollado por Fresenius Medical, es una evolución de un sistema de diálisis de alto flujo conectado a un módulo para separación plasmática fraccionada y adsorción (FPSA, Fractionated Plasma Separation and Adsorption). Las áreas de aplicación de este sistema no abarcan solamente el manejo de la FHA o la FHCA como puente al trasplante o mientras esta se resuelve, sino que, además, el mismo podría funcionar como soporte en los casos de resecciones amplias de tumores u otras lesiones hepáticas, o incluso como soporte mixto cuando algún paciente presenta un síndrome hepatorenal (7,8,11,47,48).

El sistema FPSA posee una membrana permeable a la albúmina, la cual permite el paso de toxinas unidas a esta. A diferencia de lo que ocurre en el sistema MARS, estas toxinas son adsorbidas en 2 columnas (resina neutral e intercambiador iónico), retornando posteriormente al paciente libre de las mismas. (11,48,49) (Figura 3).

El sistema FPSA depura más eficientemente las toxinas (nitrógeno ureico, creatinina, amonio y bilirrubinas) que el MARS, aunque no pasa lo mismo con las sales biliares y citoquinas (50). Varios estudios reportan una baja efectividad de este sistema para la depuración de las últimas, lo cual puede explicar el por qué se asocia con pobre mejoría del perfil hemodinámico al compararse con el sistema MARS (30,50,51).

La evolución de la encefalopatía hepática con respecto a la aplicación del FPSA ha sido poco evaluada y la información actual carece de adecuados diseños metodológicos. Por el momento, se cuenta solo con reportes de casos en los cuales se menciona una ligera mejoría en la misma luego de administrar terapia con este sistema (47).

### **SISTEMAS DE SOPORTE HEPÁTICO BIOARTIFICIALES (SSHEB)**

Estos sistemas fueron diseñados para complementar las funciones vitales hepáticas, y se constituyeron en una terapia puente que no solo cumple con tareas de adsorción de solutos tóxicos, sino

### **DIALYSIS USING FRACTIONATED PLASMA SEPARATION AND ADSORPTION (FPSA):**

The Prometheus system, developed by Fresenius Medical, is an evolution of a high-flow dialysis system connected to a module that performs fractionated plasma separation and adsorption (FPSA). The areas of application of this system do not only include the management of ALF or ACLF as a bridge before transplantation or until the failure resolves, but also support in cases of broad resections of tumors or other liver lesions, or even as combined support in patients with hepatorenal syndrome (7,8,11,47,48).

The FPSA system consists of an albumin-permeable membrane that allows passage of albumin-bound toxins. Unlike what happens with MARS, these toxins are adsorbed in 2 columns (neutral resin and ion exchanger) and then the albumin returns to the patient toxin-free (11,48,49) (Figure 3).

The FPSA system is more efficient at clearing toxins (urea nitrogen, creatinine, ammonium and bilirubins) than MARS, although the same is not true for bile salts and cytokines (50). Several studies have reported low effectiveness for cytokine clearance, and this explains why it is associated with little improvement of the hemodynamic profile when compared with MARS (30,50,51).

The progression of hepatic encephalopathy, as relates to the use of FPSA, has not been assessed extensively, and the studies available lack adequate methodological design. At present, there are only case reports pointing to a slight improvement of hepatic encephalopathy after FPSA therapy (47).

### **BIOARTIFICIAL LIVER SUPPORT SYSTEMS (BAL)**

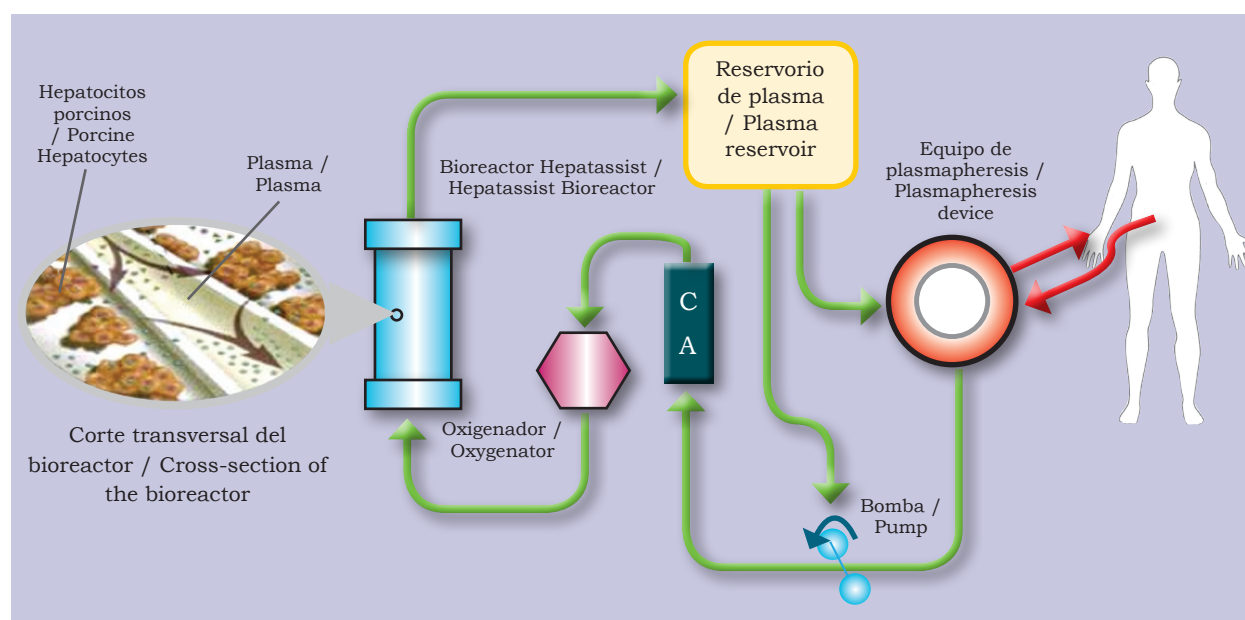
These systems were designed to support vital hepatic functions and became a bridge therapy that does not only adsorb toxic solutes but also plays a role in metabolism and synthesis. Its main difference with AELS is the use of live hepatocytes in the interfaces (8). Apart from the

que, además, tiene funciones de metabolismo y síntesis. Su principal diferencia con los SHEA radica en la inclusión de hepatocitos vivos en sus interfaces (8). Básicamente, fuera de los elementos que pueden integrarse en un sistema de soporte hepático bioartificial convencional, para el funcionamiento de estos sistemas en particular se incluyen columnas de hepatocitos en una interfase denominada biorreactor (Figura 4). El plasma entra en los biorreactores donde es ultrafiltrado, realiza procesos de intercambio metabólico, oxigenación y adición de plasma alogénico, para luego reingresar nuevamente al paciente (10).

De acuerdo al origen de los hepatocitos se pueden tener tres líneas celulares diferentes dentro

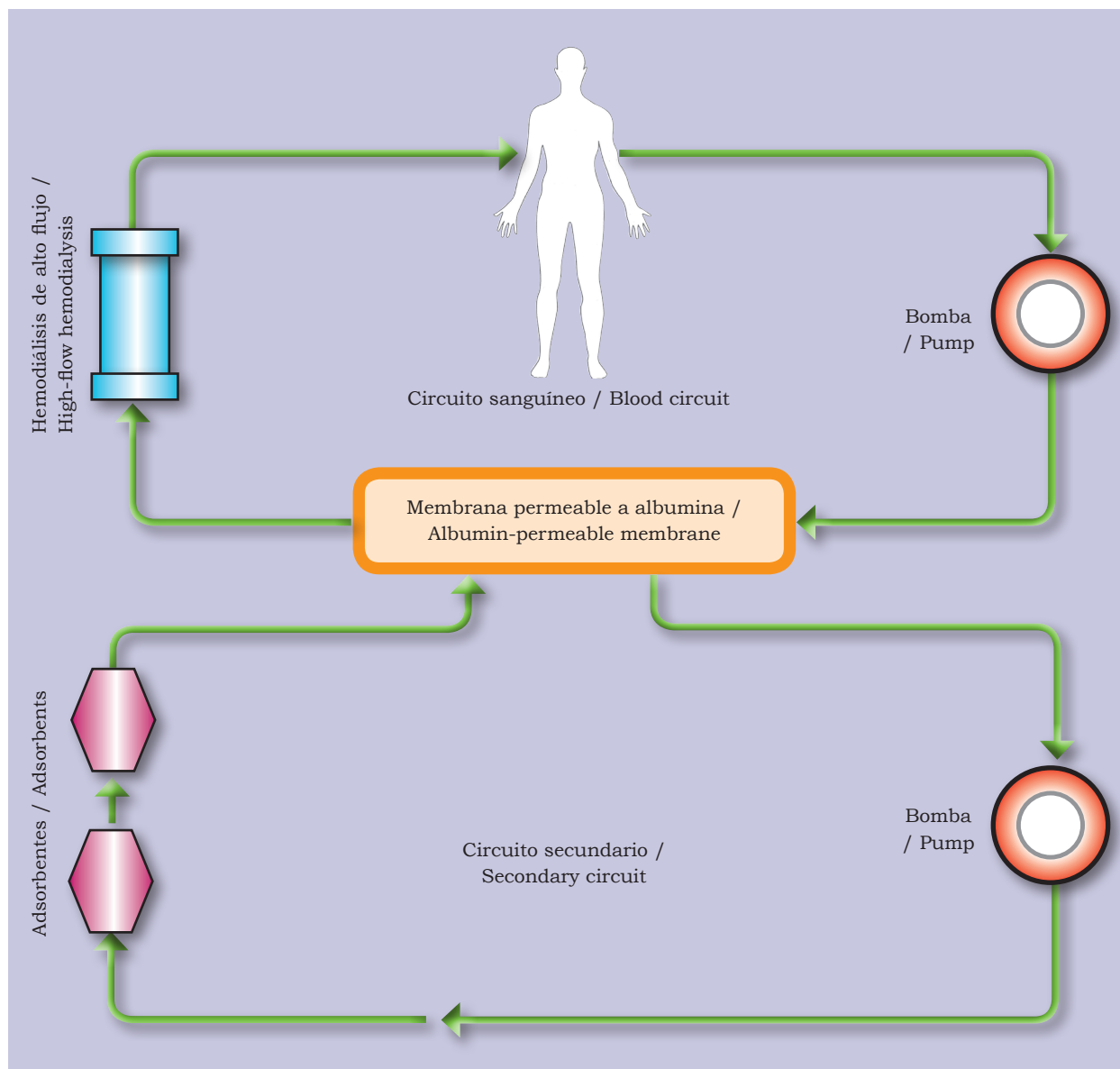
elements that may be integrated into a conventional bioartificial system, hepatocyte columns are included in an interface called bioreactor (Figure 4). Plasma enters the bioreactors where it undergoes a process of ultrafiltration, metabolic exchange, oxygenation and allogenic plasma addition before entering the patient again (10).

Depending on the origin of the hepatocytes, three different cell lines may be placed inside the bioreactors: **a.** human hepatoblastoma-derived C3A lines; **b.** lines derived from organs that are not candidates for transplantation; and **c.** porcine lines (HepatAssist 2000™).



**Figura 3.** Configuración esquemática de líneas y dispositivos de seguridad para el sistema Hepatassist®. A Través de una línea arterial femoral se introduce una línea bilumen conectada al dispositivo de plasmaféresis, la cual a su vez, y por intermedio de una bomba, hace pasar la sangre a través de una columna de carbón activado y un oxigenador. Luego de esto, la sangre atraviesa el circuito interno del biorreactor en donde se encuentran las líneas hepatocitarias, las cuales ejercen su actividad de detoxificación a través de procesos celulares convencionales. El filtrado final es enviado a un reservorio que se comunica al equipo de plasmaféresis para ser devuelto al paciente. Modificado de [http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108\\_1999\\_Groups/Liver\\_Team/Liver.html](http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_1999_Groups/Liver_Team/Liver.html)

**Figure 3.** Schematic configuration of the lines and safety devices for the Hepatassist® system. A femoral arterial line is used to introduce a double-lumen line connected to the plasmapheresis device which, in turn, pumps the blood through an activated charcoal column and an oxygenator. Afterwards, the blood passes through the internal bioreactor circuit where the hepatocyte lines play their detoxifying role through conventional cell processes. The final filtrate is delivered to a reservoir connected with the plasmapheresis device from which it is returned to the patient. Modified from [http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108\\_1999\\_Groups/Liver\\_Team/Liver.html](http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_1999_Groups/Liver_Team/Liver.html)



**Figura 4.** Configuración esquemática de líneas y dispositivos FPSA. Inicialmente, la sangre pasa por una membrana permeable a la albúmina, que arrastra las toxinas adheridas a esta proteína plasmática. El contenido que ingresa al circuito secundario tiene contacto con 2 columnas adsorbentes donde se fijan algunas toxinas, para luego retornar al circuito sanguíneo el contenido plasmático (y la albúmina) tan puro como sea posible. En este punto, un dializador de alto flujo realiza remoción de otras sustancias hidrosolubles y devuelve la sangre destoxificada al paciente. Modificado de <http://www.hepatoinfo.com/progresoshepatologia.php?f=200712>.

**Figure 4.** Schematic configuration of the FPSA device. The blood passes first through an albumin-permeable membrane that drags the proteins bound to this plasma protein. The content that enters the secondary circuit comes into contact with 2 adsorbent columns that fix some of the toxins before returning the plasma content (and the albumin), as purified as possible, back to the blood circuit. At this point, a high-flow dialyzer removes other water-soluble substances and returns the detoxified blood back to the patient. Modified from: <http://www.hepatoinfo.com/progresoshepatologia.php?f=200712>.

de los biorreactores: **a.** líneas C3A, derivadas de hepatoblastoma humano; **b.** líneas derivadas de órganos no candidatos a trasplantar; y **c.** líneas porcinas (HepatAssist 2000™).

Las líneas celulares derivadas de hepatoblastoma, aunque mantienen una funcionalidad aceptable, generan dudas sobre el control de su sobrecrecimiento y también el temor de una potencial transfusión de células malignas a los pacientes.

La seguridad de los biorreactores compuestos por líneas derivadas de hígados no candidatos a trasplantar ha sido mayor que en el caso de las líneas provenientes de hepatoblastoma o de tejidos animales; sin embargo, la dificultad de su multiplicación in-vitro y la corta sobrevida de estos cultivos celulares dentro de los biorreactores han hecho que su eficiencia haya sido menor que la esperada (16).

Las líneas derivadas de tejido porcino (HepatAssist 2000™; Circe Biomedical, Lexington, Massachusetts 02173, USA) han sido evaluadas con respecto a su potencial cancerígeno sin que se haya encontrado aumento en su incidencia, así como también en relación con su duración funcional dentro del biorreactor, ante lo cual han presentado un buen desempeño (11). La experiencia con este tipo de líneas celulares ha sido satisfactoria en términos de seguridad y efectos adversos, pero el temor potencial ha sido la transmisión de infecciones por retrovirus, hecho que hasta el momento no ha sido bien documentado (52). Este sistema se compone de una línea de carbón activado, un oxigenador, la interface de hepatocitos y una bomba de perfusión que están incluidos en un sistema de plasmáferesis convencional.

### **SHE Y EVIDENCIA**

Hasta la fecha se han publicado pocas revisiones sistemáticas diseñadas para evaluar la eficacia de los SSHEB y SHEA. Kjaergard y sus colegas (53) realizaron una, la cual evaluó 12 estudios (que incluían 483 pacientes) y en la que se comparaban los SSHEB o SHEA con el tratamiento convencional, así como dos estudios más que comparaban los sistemas artificiales con los bioartificiales (en 105 pacientes). Se concluyó que solamente los SHEA redujeron la mortalidad en los casos de FHCA, mientras que, en términos globales, no

Hepatoblastoma-derived cell lines, although they retain acceptable functionality, there are doubts regarding overgrowth control, not to mention the fear of potential transfusion of malignant cells to the patients.

Bioreactors consisting of cell lines derived from livers that are not candidates for transplantation have shown to be safer than those that use hepatoblastoma or animal tissue-derived cell lines. However, the issue of in vitro multiplication and the short survival of these cell cultures inside bioreactors have resulted in lower efficiencies than expected (16).

Porcine tissue-derived cells (HepatAssist 2000™; Circe Biomedical, Lexington, Massachusetts 02173, USA) have been studied for their carcinogenic potential with no findings of increased incidence. Functional activity inside the bioreactor has also been studied, with good performance results (11). The experience with these types of cell lines has been satisfactory in terms of safety and adverse events, but there is fear regarding the potential retroviral infection transmission, which is something that has not been well documented (52). This system consists of an activated charcoal line, an oxygenator, the hepatocyte interface and a perfusion pump, all included in a conventional plasmapheresis system.

### **AEELS AND EVIDENCE**

There are few systematic reviews published so far looking at the effectiveness of BAELS and AEELS. Kjaergard et al. (53) conducted a review to evaluate 12 studies (with 483 patients) that compared BAELS and EALS with conventional treatment, as well as two additional studies comparing artificial with bioartificial systems (in 105 patients). The conclusion was that only AEELS resulted in lower mortality in cases of ACLF while, in overall terms, there were no differences in mortality when its effectiveness in ALF was assessed. Regarding its effective use as a bridge to liver transplant (LT) and cases of encephalopathy, the authors did not specify the number of patients analyzed and they just

hubo diferencias en la mortalidad cuando se evaluó su utilidad en FHA. Con respecto a su utilidad como puente para trasplante hepático (TH) y los casos de encefalopatía, los autores no especificaron el número de pacientes analizados y se limitaron a determinar el riesgo relativo, lo cual dificulta la interpretación de esos desenlaces.

Liu y sus colegas (16) confirmaron nuevamente los hallazgos de Kjaergard al publicar un año después, con la colaboración Cochrane, una revisión sistemática de diseño llamativamente muy similar, que contaba incluso con el mismo número de pacientes. Comparados con la terapia médica convencional, los SHE no se asociaron a ningún efecto significativo sobre la mortalidad, ni se encontraron grandes diferencias en su uso como terapia puente para trasplante hepático, pero sí se detectó una disminución significativa en la evolución de la severidad de la encefalopatía. Nuevamente, el mayor efecto notado sobre la disminución en la mortalidad fue para el grupo de FHCA, pero no fue significativo en los grupos de FHA.

### EL PRESENTE Y EL FUTURO

Las principales barreras para la implementación de estas tecnologías y las que están por venir son principalmente de tipo económico, pero también se relacionan con la poca experiencia acerca del tema que tienen los grupos de soporte hepatobiliar y de cuidado intensivo. Sin embargo, en un futuro muy próximo estas tecnologías

determined the relative risk, making it difficult to interpret the outcomes.

Liu et al. (16) again confirmed Kjaergard's finding one year later when they published, with the Cochrane collaboration, a systematic review with a strikingly similar design, with the same number of patients. Compared with conventional medical therapy, ELS was not associated with a significant effect on mortality, and no big differences were found in the use of these systems as bridge therapy to liver transplant. However, there was a significant reduction in the severity of the encephalopathy. Again, the biggest effect on reduced mortality was found in the group with ACLF, but it was not significant in the ALF group.

### PRESENT AND FUTURE

The main barriers to the implementation of these technologies and those that may come in the future are financial, but they are also associated with the scant experience available among hepatobiliary support and intensive care practitioners. However, these technologies will probably become more accessible in the near future, allowing practitioners to gain more experience, and resulting in a larger number of publications on the subject. There is no doubt that the growing incidence of ALF, FHF and ACLF, together

**Tabla 1.** Revisiones sistemáticas que comparan SHE con la terapia médica convencional.

**Table 1.** Systematic reviews comparing ELS with conventional medical therapy.

| Desenlaces / Outcome |                               |                        |                                      |                                        |                                                          |                                                 |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Año / Year           | Autor / Author                | Mortalidad / Mortality | Mortalidad en FHA / Mortality in ALF | Mortalidad en FHCA / Mortality in ACLF | Mortalidad como Puente a THO / Mortality as bridge to LT | Encefalopatía Hepática / Hepatic Encephalopathy |
| 2004                 | Kjaergard LL y Cols. / et al. | 0,86<br>(0,65 - 1,12)  | 0,95<br>(0,71 - 1,29)                | 0,67<br>(0,51 - 0,9)                   | 0,87<br>(0,73 - 1,05)                                    | 0,67<br>(0,52 - 0,86)                           |
| 2003                 | Ping Liu y Cols. / et al.     | 0,86<br>(0,65 - 1,14)  | 0,95<br>(0,71 - 1,29)                | 0,69<br>(0,51 - 0,94)                  | 0,87<br>(0,7 - 1,09)                                     | 0,67<br>(0,52 - 0,86)                           |

Nota: Para cada desenlace se muestra el RR (IC95 %); FHA = falla hepática aguda; FHCA = falla hepática crónica agudizada; THO = trasplante hepático / Note: RR is shown for each outcome (95 % CI); ALF = Acute liver failure; ACLF = acute-on-chronic liver failure; LT = liver transplant

serán probablemente más accesibles, lo cual redundará en la adquisición de mayor experiencia en ellas, así como en la aparición de nuevas publicaciones al respecto. Sin duda, la creciente incidencia de FHA, FHF y FHCA, sumada a la pobre oferta de donación de órganos, impulsará este tipo de terapias de soporte.

En países en vía de desarrollo como el nuestro, los grupos de cuidado intensivo y hepatobiliar demuestran cada vez mayor interés en la justificación de estas terapias de soporte artificiales y bioartificiales, de modo que sean cubiertas y aseguradas bajo el nombre de “enfermedades catastróficas” en nuestro sistema de salud, situación que ya se ha dado principalmente en Norteamérica, Europa y Asia (6,54,55).

Como conclusión, es posible decir que los SHE son una tecnología en desarrollo que promete notables beneficios para los pacientes con FHA y FHCA de diferentes etiologías, como un puente mientras se consigue un injerto hepático, o en el mejor de los casos, como parte del tratamiento integral mientras la etiología de la FH se resuelve. Se requieren mayores estudios que determinen la relación costo-beneficio de estos sistemas, así como un mayor desarrollo en lo correspondiente a bioingeniería e ingeniería genética. Los recientes avances en conocimiento y manipulación de células madres abren un potencial eje de desarrollo para estos sistemas, dados los problemas actuales de inmuno-histo-compatibilidad y transmisión genética y/o celular no deseada.

with the shortage of organs for donation, will drive the development of this type of support therapies.

In developing countries like ours, intensive care and hepatobiliary support groups are showing a growing interest in the justification of these artificial and bioartificial support therapies so that they may be subject of insurance coverage under the name of “catastrophic disease” in our healthcare system, as is the case already in North America, Europe and Asia (6,54,55).

In conclusion ELS systems are a developing technology that holds great promise for patients with ALF and ACLF of different etiologies, for use as a bridge while patients are on the waiting list for liver transplant or, in the best of situations, as part of the overall treatment while the LF resolves. Additional studies are required for determining the cost/benefit ratio of these systems. Also needed are additional developments in bioengineering and genetic engineering. Recent advances in the knowledge and manipulation of stem cells have opened the door to a new line for development of these systems, concerning the current problems with immunohistocompatibility and undesirable genetic and/or cellular transmission.

## REFERENCES

1. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2007 Nov;102(11):2459-63.
2. Escorsell A, Mas A, De la Mata M. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007 Oct;13(10):1389-95.
3. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010 Jul 17;376(9736):190-201.
4. Sierra F. Acute liver failure: Socratic and hypothetic discussion with the resident. *Rev Col Gastroenterol*, 2006 Sep;21(3):182-9.
5. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009 Feb;50(2):306-13.
6. Mas A, Escorsell A, Fernandez J. Liver transplantation for acute liver failure: a spanish perspective. *Transplant Proc* 2010 Mar;42(2):619-21.
7. 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.

8. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut* 2009 Dec;58(12):1690-702.
9. Lafuente S, Bertran MJ, Escorsell A. Artificial liver support. Literature review. *Med Clin (Barc)* 2010 Apr 21.
10. McKenzie TJ, Lillegard JB, Nyberg SL. Artificial and bioartificial liver support. *Semin Liver Dis* 2008 May;28(2):210-7.
11. Phua J, Lee KH. Liver support devices. *Curr Opin Crit Care* 2008 Apr;14(2):208-15.
12. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver support systems. *Contrib Nephrol* 2007;156:396-404.
13. Stadlbauer V, Jalan R. Acute liver failure: liver support therapies. *Curr Opin Crit Care* 2007 Apr;13(2):215-21.
14. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7 ed. (NY): McGraw Hill; 2008.
15. Clemmesen JO, Larsen FS, Kondrup J, Hansen BA, Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. *Hepatology* 1999 Mar;29(3):648-53.
16. Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD003628.
17. Kobayashi N. Life support of artificial liver: development of a bioartificial liver to treat liver failure. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16(2):113-7.
18. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Effect of renal replacement therapy on patients with combined acute renal and fulminant hepatic failure. *Kidney Int Suppl* 1993 Jun;41:S245-51.
19. Catalina-Rodríguez MV, Banares-Canizares R. Artificial liver support systems: update on albumin dialysis (MARS). *Gastroenterol Hepatol* 2005 Oct;28(8):453-60.
20. Boyle M, Kurtovic J, Bihari D, Riordan S, Steiner C. Equipment review: the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Crit Care* 2004 Aug;8(4):280-6.
21. Isoniemi H, Koivusalo AM, Repo H, Ilonen I, Hockerstedt K. The effect of albumin dialysis on cytokine levels in acute liver failure and need for liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 Mar;37(2):1088-90.
22. Chiu A, Fan ST. MARS in the treatment of liver failure: controversies and evidence. *Int J Artif Organs* 2006 Jul;29(7):660-7.
23. Guo LM, Liu JY, Xu DZ, Li BS, Han H, Wang LH, et al. Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Liver Int* 2003;23 Suppl 3:16-20.
24. Stadlbauer V, Wright GA, Jalan R. Role of artificial liver support in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2009 Mar;24(1):15-26.
25. Ilonen I, Koivusalo AM, Hockerstedt K, Isoniemi H. Albumin dialysis has no clear effect on cytokine levels in patients with life-threatening liver insufficiency. *Transplant Proc* 2006 Dec;38(10):3540-3.
26. Gaspari R, Avolio AW, Zileri Dal Verme L, Agnes S, Proietti R, Castagneto M, et al. Molecular adsorbent recirculating system in liver transplantation: safety and efficacy. *Transplant Proc* 2006 Dec;38(10):3544-51.
27. Kantola T, Koivusalo AM, Hockerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008 Sep;21(9):857-66.
28. Tan HK. Molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Ann Acad Med Singapore* 2004 May; 33(3):329-35.
29. Wagholikar GD, Lee KH, Pandey D, Leong SO, Singh R, Tan KC. Pre-transplant optimization by molecular adsorbent recirculating system in patients with severely decompensated chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2007 May-Jun;26(3):110-2.
30. 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.
31. Lai WK, Haydon G, Mutimer D, Murphy N. The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med* 2005 Nov;31(11):1544-9.
32. Donati G, Piscaglia F, Coli L, Silvagni E, Righini R, Pini P, et al. Acute systemic, splanchnic and renal haemodynamic changes induced by molecular adsorbent recirculating system (MARS) treatment in patients with end-stage cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Sep 1;26(5):717-26.
33. Lee KH, Lee MK, Sutedja DS, Lim SG. Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialysis following drug-induced liver failure. *Liver Int* 2005 Oct;25(5):973-7.
34. Montero JL, Pozo JC, Barrera P, Fraga E, Costan G, Dominguez JL, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Transplant Proc* 2006 Oct;38(8):2511-3.

35. 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 Transpl* 2001 Aug;7(8):709-12.
36. Stadlbauer V, Davies NA, Sen S, Jalan R. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008 Feb;28(1):96-109.
37. Camus C, Lavoue S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjema K, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006 Nov;32(11):1817-25.
38. Chiu A, Chan LM, Fan ST. Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: the Hong Kong experience. *Liver Int* 2006 Aug;26(6):695-702.
39. 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 Int* 2007 May;27(4):475-84.
40. Doria C, Mandala L, Smith JD, Caruana G, Scott VL, Gruttadauria S, et al. Thromboelastography used to assess coagulation during treatment with molecular adsorbent recirculating system. *Clin Transplant* 2004 Aug;18(4):365-71.
41. Tan HK, Yang WS, Chow P, Lui HF, Choong HL, Wong KS. Anticoagulation minimization is safe and effective in albumin liver dialysis using the molecular adsorbent recirculating system. *Artif Organs* 2007 Mar;31(3):193-9.
42. 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.
43. Hessel FP. Economic evaluation of the artificial liver support system MARS in patients with acute-on-chronic liver failure. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:16.
44. 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 Feb;22(2):213-20.
45. Wolff B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I. MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: a single-center experience. *Liver Transpl* 2007 Aug;13(8):1189-92.
46. Wai CT, Lim SG, Aung MO, Lee YM, Sutedja DS, Dan YY, et al. MARS: a futile tool in centres without active liver transplant support. *Liver Int* 2007 Feb;27(1):69-75.
47. Oppert M, Rademacher S, Petrasch K, Jorres A. Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit. *Ther Apher Dial* 2009 Oct;13(5):426-30.
48. Saito A. Current progress in blood purification methods used in critical care medicine. *Contrib Nephrol* 2010;166:100-11.
49. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Haller H, Manns MP, Fliser D. Removal selectivity of Prometheus: a new extracorporeal liver support device. *World J Gastroenterol* 2006 Feb 14;12(6):940-4.
50. 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. *Artif Organs* 2006 Apr;30(4):276-84.
51. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006;10(6):R169.
52. Meyburg J, Hoffmann GF. Liver, liver cell and stem cell transplantation for the treatment of urea cycle defects. *Mol Genet Metab* 2010;100 Suppl 1:S77-83.
53. 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.
54. Onodera K, Sakata H, Yonekawa M, Kawamura A. Artificial liver support at present and in the future. *J Artif Organs* 2006;9(1):17-28.
55. Varo Pérez E, Castroagudin JF. The future of liver transplantation. *Transplant Proc* 2010 Mar;42(2):613-6.

**Conflicto de intereses:** Ninguno declarado.

**Financiación:** Los autores niegan cualquier relación con la industria que haya suscitado la elaboración de este manuscrito.