



Eficacia de la diálisis con albúmina en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada: primera experiencia en España con el sistema MARS

J. Avilés, M. Macía*, S. Morales, F. Pérez, A. Moreno, J. Navarro*, L. Navazo y J. García*

Servicios de Gastroenterología, Nefrología* y Unidad de Investigación*. Hospital Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

RESUMEN

En la insuficiencia hepática existe una acumulación de sustancias tóxicas debido a la pérdida de función del hígado. Se han realizado varios intentos para eliminar dichas sustancias con numerosas técnicas con resultados diversos y no del todo satisfactorios. Recientemente hemos iniciado en nuestro centro la utilización del sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) para el tratamiento de 3 pacientes con insuficiencia hepática avanzada. Este sistema se compone de un circuito por el que pasa la sangre a través de una membrana de alta permeabilidad e impregnada de albúmina, frente a una solución de diálisis rica en albúmina (20%). Este dializado recircula por un compartimento de regeneración de la albúmina compuesto por una columna de carbón y otra de intercambio de aniones. Antes de ser regenerada, la solución de albúmina pasa por un dializador con una membrana de baja permeabilidad frente a una solución de diálisis de bicarbonato. Este sistema nos va a permitir la eliminación tanto de sustancias hidrosolubles como de aquellas unidas a la albúmina, que hasta ahora con los métodos convencionales no podían ser eliminadas. Establecimos una serie de criterios de inclusión para aplicar este tratamiento a aquellos pacientes que presentarán una insuficiencia hepática severa y algunas de sus complicaciones. En todos los pacientes se realizó una valoración clínica y bioquímica completa antes y después de cada sesión de MARS y tras cada ciclo de tratamiento. En los 3 pacientes se obtuvo una mejoría tanto clínica (desaparición del prurito y mejoría de la encefalopatía) como bioquímica (disminución de bilirrubina). Coincidiendo con la técnica, en dos de los pacientes se observó un aumento de la creatinina junto a una disminución de la diuresis. No se produjeron complicaciones hemodinámicas ni relacionadas con la técnica. Estos primeros resultados son interesantes, por lo que serán necesarios estudios controlados que permitan confirmarlos.

Palabras clave: **MARS. Insuficiencia hepática. Encefalopatía hepática. Síndrome hepatorenal. Diálisis con albúmina.**

Recibido: 13-II-2001.

En versión definitiva: 5-IV-2001.

Aceptado: 19-IV-2001.

Correspondencia: Dr. Manuel Macía
Servicio de Nefrología
Hospital Ntra. Sra. de Candelaria
Ctra. del Rosario, s/n
30810 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: mmacia25@hotmail.com

EFFICACY OF DIALYSIS WITH ALBUMIN FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED LIVER FAILURE: FIRST EXPERIENCE IN SPAIN WITH MARS SYSTEM

SUMMARY

During liver failure there is an accumulation of toxic substances secondary to the loss of liver function. In order to eliminate these substances various extracorporeal depuration therapies have been employed. Recently, we have used a new treatment, MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), in 3 patients diagnosed with severe liver failure. This system consists of an albumin rich (20%) dialysate circuit, with two areas of depuration. In one area, the albumin dialysate is in contact with blood through a high-flux albumin coated membrane, where albumin bound substances are eliminated. In the other area, the albumin dialysate is in contact with a standard bicarbonate dialysate through a low-flux membrane, which permits the elimination of water soluble substances. The albumin of the circuit is continuously regenerated through charcoal and ion exchanger filters. In order to determine those liver failure patients suitable to receive MARS therapy we established several inclusion criteria. All patients underwent a complete clinical and biochemical evaluation before and after each treatment. All of them showed an improvement of their clinical (attenuation of pruritus and encephalopathy) and biochemical (decrease of bilirubin levels) parameters. During the period of treatment 2 patients developed an increase in plasma creatinine levels together with a decrease of urinary volume. There were no hemodynamic or technical complications during the treatment. These promising results deserve further controlled studies large enough to permit confirmation.

Key words: Liver failure. Hepatic encephalopathy. Hepatorenal syndrome. Albumin dialysis.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática se manifiesta como un fallo de las funciones hepáticas, siendo las más destacadas, la síntesis de sustancias indispensables para la supervivencia, la eliminación de toxinas circulantes y los procesos realizados por las células del sistema retículo endotelial. Esta situación clínica puede ser consecuencia de un problema hepático agudo o crónico. El primer caso, suele presentarse en forma de fallo hepático fulminante con una mortalidad aproximada del 50%¹, siendo el trasplante hepático urgente el tratamiento de elección. En el caso de la hepatopatía crónica, la evolución es más lenta, aunque progresivamente se llega a la insuficiencia hepática severa y a la muerte. Las complicaciones más frecuentes asociadas a esta situación son la ascitis, que puede evolucionar a síndrome hepatorenal (SHR) que constituye una complicación muy grave con una supervivencia media menor de dos semanas en el SHR tipo I², la encefalopatía hepática cuya aparición condiciona el pronóstico con una supervivencia a los cinco años del 16%³ y la

hemorragia digestiva asociada a la hipertensión portal. El tratamiento de la hepatopatía avanzada es también el trasplante hepático, que se realiza de forma programada. Sin embargo, la hepatopatía puede sufrir reagudizaciones o bien el trasplante retratarse por falta de órganos disponibles y el paciente puede fallecer en lista de espera.

Desde hace varios años los esfuerzos terapéuticos ante la insuficiencia hepática evolucionada y sus diversas complicaciones se han dirigido por un lado a la regeneración o sustitución del tejido afectado (ej. trasplante) y por otro, al empleo de sistemas de depuración extracorpórea que permitan la eliminación de aquellas sustancias que por sus efectos tóxicos contribuyen en parte al desarrollo de complicaciones (sustancias unidas a la albúmina). Sin embargo, en este último aspecto los resultados han sido desalentadores, no habiéndose conseguido hasta la fecha ningún sistema que permitiera la eliminación satisfactoria de estas sustancias⁴. Recientemente, Stange y Mitzner de la Universidad de Rostock, han desarrollado un nuevo sistema de depuración hepática denominado MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System; Teraklin

AG, Rostock, Alemania), basado en una diálisis con albúmina que permite eliminar tanto las toxinas hidrosolubles como aquellas unidas a albúmina y cuyos resultados iniciales han sido prometedores⁵⁻⁸.

Presentamos la primera experiencia realizada en nuestro país con el sistema MARS. Se utilizó en 3 pacientes con una insuficiencia hepática muy severa como puente al trasplante en dos de los pacientes y en el otro como tratamiento de una reagudización sobre una hepatopatía crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sistema de diálisis con albúmina: MARS

En el hospital Ntra. Sra. de Candelaria y como resultado de la colaboración entre los servicios de Gastroenterología y Nefrología se estableció un protocolo piloto para la utilización del sistema MARS. Los criterios de inclusión son los siguientes: hepatopatías crónicas con insuficiencia hepática importante, tanto colestásicas como no colestásicas subsidiarias de trasplante hepático, SHR en pacientes sin contraindicación para trasplante, encefalopatía hepática que no responde al tratamiento convencional, hepatitis alcohólica aguda severa, fallo hepático fulminante, fallo primario del injerto, insuficiencia hepática severa tras resección hepática y otros (trauma hepático, sepsis, intoxicaciones medicamentosas, etcétera). En todos los casos se obtuvo consentimiento informado de los pacientes. Tanto al ingreso, como antes y después de cada sesión de MARS y al finalizar cada ciclo de tratamiento, se realizó una valoración clínica y analítica completa. La evaluación clínica consistía en la función discriminante de Maddrey, grado de encefalopatía, grado de Child-Pugh, presión arterial media, volumen de diuresis, peso, frecuencia cardíaca, balance hídrico y presión intracraneal (en caso de fallo hepático fulminante). El control analítico incluía: hemograma completo, estudio de coagulación (tiempo de protrombina, aPTT, factor V), estudio bioquímico en suero (Na, K, Ca, creatinina, urea, bilirrubina total y fracciones, transaminasas, albúmina, colinesterasa, amonio, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa) y estudio bioquímico en orina (sedimento, Na, proteínas). Para valorar la dosis de diálisis ofrecida por estos sistemas se calculó el porcentaje de reducción de la urea (PRU) tras cada sesión de MARS⁹.

Se trata de un sistema extracorpóreo (fig. 1), que se aproxima al empleado en una hemodiálisis convencional, pero donde entre el circuito sanguíneo y el del dializado se ha interpuesto otro en el que circula una solución con albúmina al 20%. Por el circuito sanguíneo (fig. 1A), circula la sangre a un flujo de 150-200 ml/m

a través de un dializador capilar de alto flujo recubierto de albúmina (MARSflux 2.1, Teraklin AG, Rostock, Alemania). En la otra cara de esta membrana circula una solución de albúmina al 20%, con un volumen de 600 ml y un flujo de 150 ml/m. A ésta solución pasan tanto las sustancias unidas a la albúmina una vez son absorbidas por la membrana, como las moléculas pequeñas que lo hacen mediante diálisis hasta igualar sus concentraciones a ambos lados de la membrana. Este circuito que contiene la albúmina (fig. 1B) está formado por un monitor (MARS Teraklin AG, Rostock, Alemania), una columna intercambiadora de aniones (AC250 diaMARS, Teraklin AG, Rostock, Alemania), y una columna de carbón activado (IE250 diaMARS, Teraklin AG, Rostock, Alemania) que permiten la regeneración de la albúmina, ya que ésta va saturándose de ligandos a medida que capta sustancias unidas a la albúmina. El tercer circuito (fig. 1C) corresponde al de hemodiálisis, con un monitor (Monitral Hospal, Basilea, Suiza), un dializador capilar de bajo flujo (diaflux-MARS 1.8, Teraklin AG, Rostock, Alemania) y una solución de diálisis de bicarbonato que circula a un flujo entre 125-500 ml/m, y a la que difunden las moléculas pequeñas presentes en la solución de albúmina. Al mismo tiempo este sistema permite la obtención de diferentes volúmenes de ultrafiltrado, mediante el paso por convección desde la sangre a la solución de albúmina y de ésta a la de bicarbonato.

En todos los pacientes se utilizó un acceso venoso femoral con un catéter de doble luz y como anticoagulante se empleó heparina a una dosis variable. El procedimiento se llevó a cabo en la unidad de diálisis por el personal de la unidad. Se realizaron el número de sesiones necesarias hasta que se observaba una mejoría clínica o bioquímica del paciente, con un ritmo de una sesión cada 24 ó 48 horas. El tiempo medio de cada sesión fue de 8 horas.

Hasta la fecha hemos tratado tres pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que pasamos a describir a continuación:

Paciente uno

Mujer de 30 años que ingresa en nuestro centro en abril de 2000 por ictericia progresiva y fiebre. Como antecedentes personales destaca la realización de un trasplante hepático en 1992 por una hepatitis autoinmune. En noviembre de 1999 comienza con una disfunción colestásica progresiva, detectándose múltiples estenosis bilaterales intra y extrahepáticas secundarias a una trombosis completa de la arteria hepática, decidiéndose su inclusión en lista de espera para la realización de un segundo trasplante. Durante el ingreso presentó ictericia progresiva, pru-

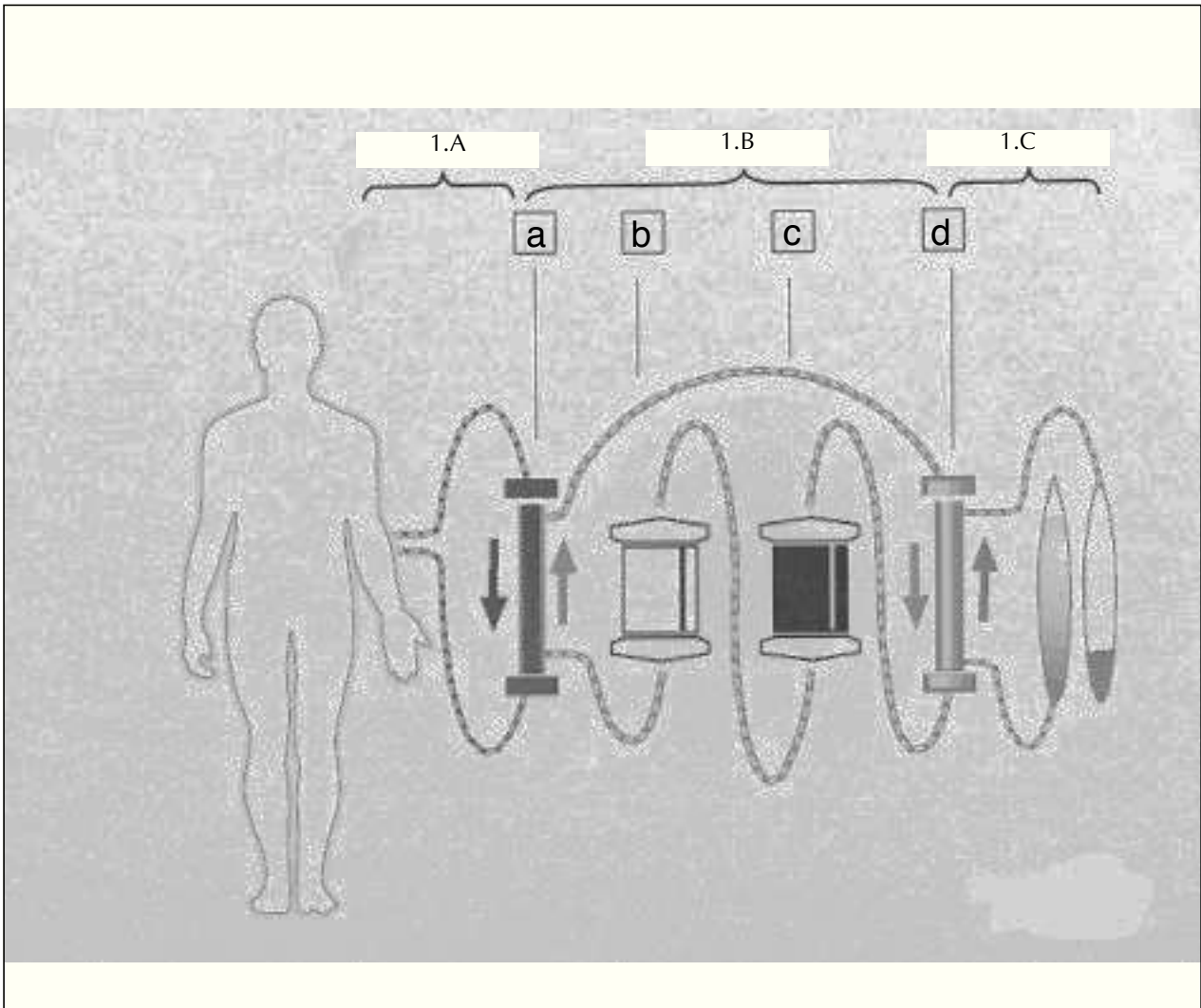


Fig. 1.— Esquema MARS. Se trata de un sistema extracorpóreo, que se aproxima al empleado en una hemodiálisis convencional, pero donde entre el circuito sanguíneo y el del dializado se ha interpuesto otro por donde circula una solución con albúmina al 20%. A. Circuito sanguíneo. La sangre circula a un flujo de 150-200 ml/m a través de un dializador capilar de alto flujo, recubierto de albúmina (a; MARSFLUX 2.1, Teraklin AG, Rostock, Alemania). B. Circuito de albúmina. La solución de albúmina al 20%, con un volumen de 600 ml circula a un flujo de 150 ml/m. Este circuito está formado por un monitor (MARS Teraklin AG, Rostock, Alemania), una columna de carbón activado (c; IE250 DIAMARS, Teraklin AG, Rostock, Alemania) y una columna intercambiadora de aniones (b; AC250 DIAMARS, Teraklin AG, Rostock, Alemania). C. Circuito de dializado. Este corresponde al de hemodiálisis, con un monitor (Monitral Hospital, Basilea, Suiza), un dializador capilar de bajo flujo (d; DIAFLUX 1.8, Teraklin AG, Rostock, Alemania) y una solución de diálisis de bicarbonato que circula a un flujo entre 125-500 ml/m. (a. MARS FLUX 2.1: Dializador capilar de alto flujo recubierto de albúmina. b. AC250 DIAMARS: Columna intercambiadora de aniones. c. IE250 DIAMARS: Columna de carbón activado. d. DIAFLUX 1.8: Dializador capilar de bajo flujo.

rito moderado con ausencia de respuesta al tratamiento médico y fiebre, que a pesar de un estudio exhaustivo no se pudo establecer su origen y que no respondía a tratamiento antibiótico empírico. Coincidiendo con esto, se detectó un leve incremento de la creatinina plasmática sin disminución de la diuresis. Tras la primera sesión se objetivó una respuesta bioquímica y clínica satisfactoria, evidenciándose

una clara disminución de la bilirrubina y desaparición del prurito. De forma progresiva, la paciente desarrolló un cuadro de fracaso renal agudo (FRA) oligúrico, lo que obligó a continuar con las sesiones de MARS (tres en total, cada una de 8 horas de duración y con un intervalo de 48 horas entre ellas). Posteriormente y dada la persistencia de la situación de FRA, se realizaron dos sesiones de hemodiálisis con-

Tabla I. Valores bioquímicos y dialíticos en cada sesión de MARS

| PACIENTE UNO | | | | | | | | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--|
| Fecha | 9/5/2000 | | 10/5/2000 | | 12/5/2000 | | 5/6/2000 | | |
| | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | |
| Urea | 25 | 11 | 31 | 19 | 67 | 29 | 84 | 57 | |
| PRU | | 56% | | 39% | | 57% | | 33% | |
| Cr | 1,23 | 0,85 | 2,23 | 1,53 | 4,32 | 2,26 | 1,82 | 1,48 | |
| Amonio | 35 | 40 | 32 | 40 | 36 | 36 | 71 | 61 | |
| B.T. | 36,8 | 24,3 | 25,3 | 19,5 | 19,2 | 15,1 | 49,1 | 29,5 | |
| UF | | 1.750 | | 3.400 | | 800 | | 800 | |
| Balance | | 0 | | -400 | | 0 | | 0 | |
| PACIENTE DOS | | | | | | | | | |
| Fecha | 18/5/2000 | | 19/5/2000 | | 20/5/2000 | | 22/5/2000 | | |
| | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | |
| Urea | 156 | 65 | 108 | 48 | 96 | 47 | 175 | 79 | |
| PRU | | 59% | | 56% | | 52% | | 55% | |
| Cr | 5,2 | 2,5 | 3,5 | 1,7 | 2,7 | 1,4 | 3,7 | 2,0 | |
| Amonio | 85 | 72 | 101 | 92 | 95 | 87 | 127 | 75 | |
| B.T. | 36,8 | 17,6 | 24,1 | 17,4 | 20,8 | 17,0 | 15,9 | 13,6 | |
| UF | | 2.000 | | 3.300 | | 2.700 | | 4.150 | |
| Balance | | -500 | | -2.400 | | -1.700 | | -2.650 | |
| PACIENTE TRES | | | | | | | | | |
| Fecha | 2/8/2000 | | 4/8/2000 | | 7/8/2000 | | 9/8/2000 | | |
| | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | PRE MARS | POST MARS | |
| Urea | 172 | 46 | 108 | 27 | 138 | 43 | 113 | 37 | |
| PRU | | 74% | | 75% | | 69% | | 68% | |
| Cr | 1,2 | 0,5 | 3,5 | 1,2 | 4,5 | 2,1 | 3,6 | 1,7 | |
| Amonio | — | — | — | — | — | — | — | 78 | |
| B.T. | 43,3 | 28,5 | 29,2 | 22,2 | 32,9 | 22,9 | 29,1 | 24,4 | |
| UF | | 600 | | 2.580 | | 2.000 | | 2.450 | |
| Balance | | +500 | | -1.500 | | -1.800 | | -1.950 | |

Urea y creatinina (Cr): mg/dl; amonio: μ l; BT: bilirrubina total (mg/dl); PRU: porcentaje de reducción de urea; UF: volumen ultrafiltrado en cada sesión (ml); Balance: ml.

vencional. La paciente fue recuperando progresivamente la función renal, persistiendo la fiebre y aumentando de nuevo la ictericia, por lo que 22 días tras la tercera sesión se procedió a una nueva sesión de MARS. Diez días más tarde fue trasplantada, siguiendo una evolución favorable, manteniendo al alta una buena función hepática y renal (tabla I).

Paciente dos

Varón de 40 años que ingresa en mayo de 2000 por ictericia severa, encefalopatía moderada y ascitis. Como antecedentes personales destacan ingesta ética

activa muy importante hasta el momento del ingreso. Se conocía hepatópata pero sin descompensaciones ni ingresos previos. El estudio de virus hepatotropos fue negativo. Tras el ingreso el paciente desarrolla una insuficiencia renal. Con el diagnóstico de hepatitis alcohólica aguda severa (función discriminante de Maddrey de 145), encefalopatía y SHR tipo I, se inicia tratamiento convencional (corticoides intravenosos, nutrición enteral, antibióticos no absorbibles y lactulosa) así como hemodiálisis (seis sesiones). A pesar del tratamiento el paciente persiste en SHR y empeora la encefalopatía, por lo que se decide realizar un ciclo de cuatro sesiones de MARS. Tras éstas, el paciente pre-

Tabla II. Valores hematológicos y clínicos de los pacientes

| | PACIENTE UNO | | | | PACIENTE DOS | | | | PACIENTE TRES | | | |
|----------------------|--------------|----------|-----------|---------|--------------|----------|-----------|-----------|---------------|----------|-----------|--------|
| | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | PRE THO | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | PRESEPSIS | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | EXITUS |
| Leucos | 6.150 | 7.880 | 4.970 | 9.880 | 17.300 | 24.300 | 26.670 | 15.090 | 9.240 | 4.350 | 5.560 | 7.303 |
| Hb. | 9,8 | 9,8 | 7,6 | 9,2 | 13,6 | 12,5 | 9,8 | 10,3 | 11 | 8,6 | 9,8 | 9,9 |
| Plaquet. | 223.000 | 217.000 | 117.000 | 213.000 | 124.000 | 94.000 | 13.000 | 57.000 | 144.000 | 109.000 | 53.000 | 72.000 |
| Encef. | NO | NO | NO | NO | 2 | 3 | 1 | 1 | NO | 4 | NO | 3 |
| Maddrey | — | — | — | — | 145 | 110 | 90 | 92 | — | — | — | — |
| C-P | B-9 | C-10 | C-12 | B-9 | — | — | — | — | C-12 | C-15 | C-13 | C-15 |
| PAM | 73 | 82 | 73 | 70 | 74 | 81 | 74 | 100 | 77 | 74 | 63 | 54 |
| Diuresis 24 horas | 1.900 | 400 | 700 | 2.600 | 75 | 100 | 400 | 1.500 | 1.000 | 300 | 0 | 50 |

Leucocitos: mm³; Hb: hemoglobina (g/dl); plaquetas: mm³; encef: encefalopatía; Maddrey: función discriminante de Maddrey; THO: trasplante hepático ortotópico; C-P: Child-Pugh; PAM: presión arterial media; diuresis: ml.

senta una respuesta excelente, destacando la práctica desaparición de la encefalopatía junto a un descenso muy acusado de la bilirrubina y la creatinina. En los días siguientes fue recuperando la diuresis, aunque fue necesario realizarle cinco sesiones de hemodiálisis, estabilizándose la situación clínica y analítica. En esta fase de consolidación de la mejoría, a los 16 días de finalizado el MARS, desarrolla una sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* a partir de una celulitis en extremidad inferior derecha en probable relación con el catéter para hemodiálisis en vena femoral. Se instaura tratamiento antibiótico específico a pesar del cual el paciente fallece por fallo multiorgánico (tabla I).

Paciente tres

Mujer de 66 años que ingresa en junio de 2000 por ictericia, ascitis, vómitos y mal estado general. Fue diagnosticada en 1980 de cirrosis biliar primaria (CBP), presentando en mayo de 2000 un primer episodio de ascitis que mejoró con tratamiento diurético. No refería ningún antecedente de encefalopatía hepática ni hemorragia digestiva. En el momento del ingreso, la paciente presentaba alteraciones hidroeléctricas importantes y una infección urinaria que se resolvieron con tratamiento antibiótico, restricción hídrica y retirada de los diuréticos. Tras esta mejoría fue activada para trasplante hepático. Sin embargo, fue deteriorándose, con aumento de la bilirrubina, prurito incoercible, desarrollo de un SHR tipo II y encefalopatía que progresa a grado 4 a pesar de tratamiento convencional. En esta situación se inicia tratamiento con un ciclo de cuatro sesiones de MARS. Tras la primera sesión se observó la desaparición tanto del prurito como de la encefalopatía. Sin embargo, la situación de fracaso renal progresa hacia una necrosis tubular oligúrica. Tras finalizar el ciclo de MARS y durante los siguientes 16 días, la paciente permanece estable, sin prurito ni encefalopatía,

aunque precisando varias sesiones de hemodiálisis (8 sesiones). Posteriormente presentó un deterioro progresivo, con encefalopatía y desarrolló un hemoperitoneo posiblemente relacionado con paracentesis repetidas junto a la presencia de trastornos de coagulación asociados a su hepatopatía. La paciente falleció a los 23 días de la última sesión de MARS, no objetivándose relación con esta técnica (tabla I).

RESULTADOS

Evolución clínica (tabla II)

En los 3 pacientes se produjo una clara mejoría de su estado general. Así, en el paciente uno, tras la primera sesión de MARS, se observó la desaparición del prurito, y tras el primer ciclo de tratamiento (3 sesiones) no precisó una nueva sesión hasta pasados 15 días. La paciente se mantuvo estable con tratamiento médico convencional hasta que recibió un injerto hepático 10 días después de la última sesión de MARS. En los otros dos pacientes observamos una franca mejoría de la encefalopatía. En el paciente dos ésta pasó de un grado 3 a un grado 0-1 y la función discriminante de Maddrey disminuyó de 145 a 90. Posteriormente desarrolló una sepsis por *Pseudomonas*, lo que deterioró su estado clínico entrando nuevamente una encefalopatía grado 3 y falleciendo a los 16 días de finalizado el MARS. En la paciente tres, la encefalopatía pasó de un grado 4 a un grado 0, el prurito desapareció y se mantuvo estable durante 16 días, tras los que sufrió un deterioro de la función hepática junto a un hemoperitoneo por lo que falleció. No hubo grandes modificaciones en la presión arterial media (PAM) tras la realización de los ciclos de MARS. En el paciente dos la PAM previa a la sepsis había mejorado de forma clara, lo cual es compatible con su buena evolución clínica hasta ese momento.

Depuración de toxinas unidas a albúmina (tabla III)

Las modificaciones en la concentración de bilirrubina expresan la acción del MARS sobre las toxinas unidas a la albúmina. En todos los pacientes se observó una clara mejoría de este parámetro. Este hallazgo se evidenció no solo tras los ciclos de MARS, sino también tras cada una de las sesiones, además los niveles de bilirrubina antes de cada sesión fueron menores que los observados al iniciar la sesión previa (tabla I).

Depuración de toxinas hidrosolubles, eficacia dialítica y función renal (tablas I, II y III)

De las tres toxinas hidrosolubles analizadas, la urea y la creatinina fueron las que sufrieron un mayor descenso, que fue evidente tras cada sesión de MARS (tabla I). Sin embargo, el amonio prácticamente no sufrió modificaciones en los 2 pacientes en quienes se midió. En la paciente uno, debido al desarrollo de un FRA, los niveles de urea y creatinina fueron elevados antes de iniciar la segunda sesión, pero estos parámetros descendían de forma relevante tras cada sesión. La diuresis fue mejorando tras las tres primeras sesiones y en los días siguientes la función renal se fue recuperando paulatinamente normalizándose la diuresis y bajando la creatinina. En el paciente dos, que había desarrollado un SHR tipo I tras el ingreso, se observó una mejoría de la urea y la creatinina tras cada sesión y al finalizar el ciclo de tratamiento junto a un aumento del volumen de diuresis. Esta mejoría en la función renal se mantuvo hasta el deterioro final del paciente. La paciente tres, presentó un deterioro de la función renal similar a la paciente uno, pero a diferencia de ésta no llegó a recuperarse tras el ciclo de MARS, por lo que precisó varias sesiones de hemodiálisis (n 8). Al calcular el PRU se observó que se mantenía elevado en todas las sesiones del paciente tres, mientras que en los otros dos pacientes sus valores fueron bajos (tabla I).

Efecto sobre los marcadores de síntesis hepática

Valoramos la síntesis hepática a través del tiempo de protrombina, aPTT, colinesterasa y albúmina. Hubo pequeñas variaciones de estos parámetros. En los 3 pacientes los parámetros de coagulación y la colinesterasa se deterioraron de forma leve. La albúmina se elevó en todos los pacientes de forma moderada (tabla IV).

Bioquímica hepática (tabla IV)

Los efectos sobre la bioquímica hepática fueron leves. En la paciente uno hubo una discreta mejoría de GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina al finalizar las tres sesiones de MARS, mientras que en el paciente dos estas mismas enzimas mostraron un leve deterioro. En la paciente tres, se produjo una leve mejoría de las enzimas de necrosis y un leve deterioro de las de colestasis.

Efectos indeseables

No registramos efectos indeseables atribuibles al MARS. Ninguno de los pacientes presentó alteraciones hemodinámicas durante las sesiones y la tolerancia clínica fue excelente. En los dos primeros pacientes se produjo un descenso de las cifras de plaquetas, que en el paciente dos fue importante, aunque no tuvo complicaciones hemorrágicas ni fue necesaria la transfusión de plaquetas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos observado la utilidad de un nuevo sistema de detoxificación hepática (MARS) para el aclaramiento de toxinas hepáticas unidas a la albúmina y el beneficio clínico sobre la encefalopatía tras su utilización en tres pacientes que presentaban complicaciones graves de la insuficiencia hepática.

Tabla III. Toxinas unidas a albúmina e hidrosolubles

| | PACIENTE UNO | | | | PACIENTE DOS | | | | PACIENTE TRES | | | |
|-------|--------------|----------|-----------|---------|--------------|----------|-----------|-----------|---------------|----------|-----------|--------|
| | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | PRE THO | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | PRESEPSIS | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | EXITUS |
| Cr. | 1,14 | 1,23 | 2,26 | 1,40 | 4,5 | 5,2 | 2,01 | 1,75 | 1,1 | 1,2 | 1,7 | 7 |
| Urea | 33 | 25 | 29 | 63 | 111 | 156 | 79 | 243 | 58 | 172 | 37 | 188 |
| Amoni | — | 35 | 36 | — | 10 | 85 | 75 | 95 | — | — | 78 | 80 |
| Sodio | 137 | 136 | 140 | 133 | 122 | 127 | 138 | 132 | 121 | 128 | 134 | 124 |
| B.T. | 29,3 | 36,8 | 15,1 | 62,8 | 49,8 | 36,8 | 13,6 | 9,1 | 12,5 | 43,3 | 24,4 | 45,5 |

Cr: creatinina (mg/dl); urea: mg/dl; amonio: µl; sodio: mEq/l; BT: bilirrubina total (mg/dl).

Tabla IV. Parámetros de síntesis y bioquímica hepática

| | PACIENTE UNO | | | | PACIENTE DOS | | | | PACIENTE TRES | | | |
|---------|--------------|----------|-----------|---------|--------------|----------|-----------|-----------|---------------|----------|-----------|--------|
| | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | PRE THO | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | PRESEPSIS | Ingreso | PRE MARS | POST MARS | EXITUS |
| Colines | 2,11 | 2,06 | 1,42 | 2,4 | 4,6 | 3,9 | 3,1 | 2,6 | — | 1,78 | 1 | — |
| T-Prot | 72% | 64% | 55% | 55% | 39% | 51% | 48% | 41% | 61% | 46% | 40% | 30% |
| APTT | 35,8" | 38,6" | 37,5" | 37,3" | 57,2" | 48,8" | 52,4" | 45,5" | 41,4" | 46,2" | 52,1" | 58,5" |
| Albumin | 2,3 | 1,9 | 2,3 | 3,6 | 2,8 | 2,5 | 3,1 | 3,1 | 2,9 | 4 | 4,5 | 5,2 |
| GOT | 97 | 106 | 73 | 102 | 156 | 88 | 95 | 61 | 125 | 120 | 117 | 185 |
| GPT | 53 | 48 | 13 | 29 | 121 | 68 | 137 | 124 | 87 | 88 | 63 | 64 |
| LDH | 272 | 276 | 318 | 419 | 456 | 558 | 448 | 734 | 371 | 235 | — | 227 |
| GGT | 146 | 134 | 112 | 289 | 354 | 117 | 138 | 205 | 53 | 12 | 22 | 45 |
| FA | 661 | 673 | 416 | 1.013 | 195 | 361 | 393 | 681 | 510 | 176 | 210 | 237 |

Colines: colinesterasa (U/ml); T-Prot: tiempo de protrombina; APTT: tiempo parcial de tromboplastina; Albúmina: g/dl; GOT: glutámico-oxalacética transaminasa (U/l); GPT: glutámico-pirúvico transaminasa (U/l); LDH: lactato deshidrogenasa (U/l); GGT: gammaglutamil transpeptidasa (U/l); FA: fosfatasa alcalina (U/l).

Desde hace años se han empleado diversas técnicas de detoxificación hepática, entre las que podemos incluir la hemodiálisis, la hemofiltración, la hemoperfusión, la plasmaféresis, los sistemas combinados y los de perfusión hepática. Los resultados han sido poco satisfactorios, ya que con algunos de ellos la depuración era insuficiente o bien daban lugar a la pérdida de sustancias fundamentales para el organismo⁴. También se han utilizado varios tipos de sistemas bioartificiales que emplean líneas celulares de hepatocarcinoma o hepatocitos primarios de mamíferos con mejores resultados. No obstante, su uso conlleva problemas importantes (sistema complejo, alteraciones inmunológicas asociadas al empleo de hepatocitos no humanos y diseminación tumoral por células de hepatocarcinoma)^{8, 10, 11}.

El sistema MARS emplea una técnica de tratamiento extracorpóreo sencilla, que puede utilizarse fácilmente en la unidad de diálisis o a la cabecera del paciente en las unidades de cuidados intensivos. El MARS permite la depuración tanto de toxinas hidrosolubles como el amonio, la urea y la creatinina como de toxinas unidas a albúmina como bilirrubina, ácidos biliares, fenoles, indoles, ácidos grasos de cadena corta y media, aminoácidos aromáticos, cobre, mercaptanos, etcétera. El efecto sobre las toxinas unidas a proteínas se produce al liberarlas de sus uniones a la albúmina por una interacción físico-química con la membrana que esta cubierta de albúmina y posteriormente por gradiente de concentración pasan al dializado rico en albúmina donde vuelven a unirse a ella. Las hormonas, factores de crecimiento y vitaminas no son dializadas. El dializado con albúmina es purificado de estas toxinas a través de los cartuchos de adsorción de carbón y resinas de intercambio de aniones. Como parámetro que expresa bien la situación de las sustancias unidas a albúmina empleamos los niveles de bilirrubina.

La diálisis de bicarbonato incluida en el circuito permite la depuración de las toxinas hidrosolubles y un adecuado balance ácido-base y electrolítico⁶⁻⁸. El paso de las toxinas hidrosolubles se realiza por tanto a través de mecanismos de convección y difusión, como así constatamos no solo al observar un descenso de las cifras de urea y creatinina tras cada sesión, sino tras el análisis de los valores del PRU. En el paciente tres estos valores fueron similares a los observados en una diálisis convencional, sin embargo, en los otros dos pacientes las cifras de PRU fueron algo inferiores (tabla I), lo que podría justificarse por los diferentes flujos de dializado utilizados (paciente tres Qd:500 m/m; pacientes uno y dos Qd:125 ml/m)⁹.

En los tres pacientes hubo una mejoría de la situación clínica tras el tratamiento con MARS. En los pacientes uno y tres mejoró rápidamente el prurito y en los pacientes dos y tres prácticamente desapareció la encefalopatía tras una sola sesión de MARS. En todos los pacientes disminuyó la bilirrubina tras el tratamiento, pero mientras que en los pacientes uno y tres la curva era ascendente y volvió a subir tras suspender el tratamiento, en el paciente dos la curva fue descendente, aunque el MARS acentuó de forma clara la caída. En los pacientes uno y tres el efecto del MARS es muy claro, mientras que en el segundo los corticoides pautados para su hepatitis alcohólica empezaron a mejorar la analítica, pero el MARS aceleró esta mejoría. Además, el efecto de la diálisis de albúmina se manifestaba con un descenso de los valores de bilirrubina tras cada sesión. La bilirrubina es expresión de las toxinas unidas a proteínas, con lo cual su mejoría evidencia un aclaramiento del resto de toxinas, que se manifestó en los pacientes dos y tres en una rápida mejoría de su encefalopatía, que perduró en el tiempo¹². No observamos variaciones relevantes en las cifras de PAM

tras la realización de los ciclos de MARS, aunque la tendencia fue al descenso. No obstante, algunos autores han observado una mejoría de la PAM tras la realización del MARS¹³.

La acción del MARS sobre las toxinas hidrosolubles fue evidente en el paciente dos dada la mejoría en las cifras de urea y creatinina, aunque el amonio prácticamente no se modificó. En este paciente se observó durante y después del MARS una progresiva normalización de la diuresis y de la natremia lo cual, unido a la mejoría de la bioquímica renal podría estar expresando una tendencia a revertir el SHR. La aparición de la sepsis probablemente evitó la consolidación de esta mejoría. En la insuficiencia hepática el acúmulo de gran número de sustancias no solo provocan la aparición de encefalopatía hepática sino que favorecen el desarrollo del SHR. El MARS ha mostrado su utilidad, no solo como instrumento de sostén hasta que llegue el trasplante hepático sino que en algunos casos se ha conseguido la reversión de éste síndrome^{14,15}. En este sentido, el único estudio que compara el efecto del MARS de forma prospectiva y randomizada con un grupo control en pacientes con SHR de rápida evolución muestra que en los pacientes tratados con MARS (n 8) se produjo una disminución de los valores de bilirrubina y creatinina junto a un aumento de la natremia y el tiempo de protrombina todo ello de forma significativa que no se observó en el grupo control (n 5)¹⁴. Asimismo, la supervivencia media del grupo que utilizó el MARS fue significativamente mayor que la del grupo control ($25,2 \pm 34,6$ días vs $4,6 \pm 1,8$ días; $p < 0,05$)¹⁴. También este sistema ha mostrado que puede mejorar el pronóstico de la hepatitis alcohólica aguda severa¹⁶. En la paciente uno no fue posible valorar este efecto ya que el inicio del tratamiento coincidió con un fracaso renal agudo oligúrico, que se interpretó de origen multifactorial (ciprofloxacino, ciclosporina, fiebre, hiperbilirrubinemia). La realización de una gammagrafía con galio 67 mostró un patrón compatible con nefritis intersticial, cuya causa podría estar en relación con la medicación que recibía la paciente, descartándose una necrosis tubular aguda (NTA)¹⁷. La paciente tres antes de iniciar las sesiones de MARS presentaba una SHR tipo II, que posteriormente evolucionó hacia una situación de NTA. Este hecho se relacionó de manera más directa con la obtención de volúmenes de ultrafiltración elevados durante las sesiones de MARS (tabla I), lo que se ha descrito como factor asociado al retraso en la recuperación de las situaciones de FRA sometidos a diálisis¹⁸, junto a la posibilidad de un daño parenquimatoso tras varios días de insulto isquémico asociado al propio SHR¹⁹.

Se ha descrito que la detoxificación hepática puede tener un efecto beneficioso sobre la capacidad de síntesis del hígado debido a una reducción en los efectos inhibitorios de las toxinas sobre las enzimas hepatocitarias^{7,20}. Sin embargo, los marcadores de coagulación y la colinesterasa no mejoraron en ninguno de los pacientes, mientras que la albúmina lo hizo de forma poco intensa, excepto en el paciente tres que recibió aportes de albúmina durante todo el ciclo de tratamiento y posteriormente. Todos estos hallazgos expresarían que en nuestros pacientes el MARS tuvo escasa expresión sobre la síntesis hepática, algo ya observado por otros autores²¹.

No hubo alteraciones hemodinámicas atribuibles al MARS. Observamos trombopenia en todos los pacientes, que en el caso del paciente dos fue importante, aunque no sangró ni fue necesario transfundirle plaquetas. Este hallazgo y su asociación con la diálisis con albúmina ya ha sido descrito aunque no se han podido establecer mecanismos fisiopatológicos específicos en relación a la técnica del MARS^{14,22}. Por otro lado, el desarrollo en el paciente tres de una situación de NTA tras iniciar las sesiones de MARS, podría estar relacionada a la mayor sensibilidad hemodinámica de los pacientes con insuficiencia hepática grave a los cambios de volemia debido a su situación de depleción del volumen circulante eficaz.

En conclusión, podemos decir que nuestra experiencia piloto con el sistema MARS ha sido útil, ya que nos permitió mantener a una paciente muy deteriorada hasta que se pudo realizar el trasplante y mejoró la mayoría de los parámetros clínicos y bioquímicos de los otros pacientes. Pensamos que en el manejo de volúmenes se deben extremar las precauciones que permitan evitar el desarrollo de un daño parenquimatoso. Es necesario realizar estudios controlados que permitan analizar estos resultados y den respuesta a los interrogantes que se plantean tras nuestra experiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams R: Clasificación, etiología, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 16: 343-8, 1996.
2. Bataller R, Ginés P, Guevara M, Arroyo V: Hepatorenal Syndrome. *Semin Liver Dis* 17: 233-247, 1997.
3. Ginés P, Quintero E, Arroyo V y cols.: Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7: 122-8, 1987.
4. Kaplan A, Epstein M: Extracorporeal blood purification in the management of patients with hepatic failure. *Semin Nephrol* 17: 576-82, 1997.
5. 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* 39: M621-M625, 1993.

6. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H: Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 17: 809-13, 1993.
7. Stange J, Mitzner SR, Risler T y cols.: Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 23: 319-30, 1999.
8. Stange J, Mitzner S: A carrier mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 19: 677-91, 1996.
9. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solachnick JC: Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int* 47: 319-21, 1995.
10. Watanabe FD, Mullon C, Hewitt WR y cols.: Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A Phase I clinical trial. *Ann Surg* 225: 484-94, 1997.
11. Hughes RD, Williams R: Use of bioartificial and artificial liver support devices. *Semin Liver Dis* 16: 435-44, 1996.
12. Blei AT: Is it worth removing albumin-bound substances in hepatic encephalopathy (abstract). Second International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease: Rostock — Warnemunde, 2000.
13. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Larsen FS, Stange J, Hansen BA: Improvement of systemic vascular resistance and arterial pressure in patients with acute on chronic liver failure during treatment with the molecular adsorbent recycling system (MARS) (abstract). Second International Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease: Rostock — Warnemunde, 2000.
14. Mitzner SR, Stange J, Klammt S y cols.: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 6: 277-86, 2000.
15. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Freytag J, Loehr M: Albumin dialysis «MARS»: Clinical results in extracorporeal treatment of hepatorenal syndrome (abstract). *Hepatology* 30: (Supl. 418 A), 1999.
16. Mitzner SR, Stange J, Klammt S y cols.: Albumin-dialysis «MARS»: treatment of patients with acute critical decompensation of alcoholic liver disease (abstract). *Hepatology* 30: (Supl. 588 A), 1999.
17. Linton AL, Richmond JM, Clark WF, Lindsay RM, Driedger AA, Lamki LM: Gallium 67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol* 24: 84-7, 1985.
18. Conger JD: Interventions in clinical acute renal failure: what are the data? *Am J Kidney Dis* 26: 565-76, 1995.
19. Mandal AK, Lansing M, Fahmy A: Acute tubular necrosis in hepatorenal syndrome: an electron microscopy study. *Am J Kidney Dis* 2: 363-374, 1982.
20. Hughes RD, Cochrane AMG, Thomson AD, Murray-Lyon IM, Williams R: The cytotoxicity of plasma from patients with acute hepatic failure to isolated rabbit hepatocytes. *Br J Exp Pathol* 57: 348-53, 1976.
21. Sorkine P, Abraham RD, Szold O y cols.: Role of molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure (abstract). Second international Symposium on Albumin Dialysis in Liver Disease: Rostock — Warnemunde, 2000.
22. Seige M, Kreyman B, Jeschke B, Schweigart U, Kopp KF, Classen M: Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. *Transplant Proc* 31: 1371-5, 1999.