

Mónica Vázquez Calatayud¹
María Carrión Torre¹
Nuria García-Fernández²

¹Diplomada en Enfermería. Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona.
²Médico Especialista en Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Universidad de Navarra. Pamplona. España.

Correspondencia:
Mónica Vázquez Calatayud
Unidad de Cuidados Intensivos
Clínica Universitaria de Navarra
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona. España
E-mail: monivazcal@yahoo.es

MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*).

Nueva técnica de depuración extracorpórea en el fallo hepático

MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System). New technique of extracorporeal depuration in liver failure

RESUMEN

El MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) es una técnica de reciente incorporación como sistema de depuración extrahepático utilizada en pacientes con insuficiencia hepática severa, aguda o crónica descompensada. Además, se ha demostrado su eficacia en el control del prurito resistente al tratamiento médico de la cirrosis biliar primaria. Debido a que esta técnica se realiza con cierta frecuencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI), se ha llevado a cabo este trabajo con el siguiente objetivo: describir esta técnica, sus beneficios y sus principales complicaciones. Para ello se ha realizado una revisión de la bibliografía desde 1999 hasta la actualidad.

La técnica se diseñó en Alemania, donde comenzó a utilizarse en la práctica clínica en 1999 y posteriormente se extendió a otros países. En España se introdujo en el año 2000, y en la Clínica Universitaria de Navarra (CUN) se realiza desde julio

de 2001. A pesar de la corta experiencia clínica del uso del MARS®, en cuanto a tiempo y series de pacientes, son evidentes efectos tales como la disminución de las toxinas hepáticas y la mejoría de la encefalopatía y de la situación hemodinámica. El MARS® se ha mostrado como un procedimiento seguro, bien tolerado por el paciente y accesible a la supervisión y seguimiento por parte del personal de enfermería especializado. En cuanto a los resultados clínicos obtenidos con el MARS®, aun siendo esperanzadores, todavía son limitados y, por tanto, dado el alto coste de la técnica y tratarse de un tratamiento de soporte y no curativo, plantea un minucioso estudio de sus indicaciones.

PALABRAS CLAVE

Diálisis de albúmina. Fallo hepático. Sistema de recirculación de adsorbentes moleculares. Hemodiálisis.

The technique was developed in Germany, where in 1999 was first used in clinical practice. It was used for the first time in Spain in 2000 and in the Clínica Universitaria of Navarra in July of 2001. Despite the short clinical experience using MARS® its obvious beneficial effects such as decrease of hepatic toxins and the improvement of encefalopathy and hemodynamic situation, makes it a very useful technique in these patients. MARS® has been shown to be a safe procedure, well tolerated by patients and accessible to the use by specialised nurses. Despite the encouraging clinical results, its used is still limited. Moreover its high cost precludes it widespread use and requires further studies.

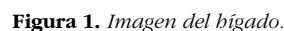
Albumin dialysis. Liver failure. Molecular Adsorbent Recirculating System. Haemodialysis.

El MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System) es una técnica de reciente incorporación como sistema de depuración extrahepático utilizada en pacientes con insuficiencia hepática severa, aguda o crónica descompensada. Debido a que esta técnica se realiza con cierta frecuencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI), se ha llevado a cabo este trabajo con el siguiente objetivo: describir esta técnica, sus beneficios y sus principales complicaciones. Para ello

Se expone en primer lugar, un recuerdo anatómico-fisiológico del hígado. A continuación, se hace referencia a las hepatopatías más frecuentes en UCI, como son el fallo hepático fulminante y la hepatopatía crónica descompensada. Por último, se explica la técnica de depuración extrahepática MARS® (indicaciones, contraindicaciones, descripción de la técnica y la experiencia clínica revisada).

1. Metabólicas.

- Depósito de glucógeno, gluconeogénesis.



- Síntesis y metabolismo de ácidos grasos y formación de fosfolípidos, lipoproteínas y colesterol.
- Anabolismo y catabolismo proteico con formación de urea.
- Metabolismo y depósito de vitaminas.
- Catabolismo y excreción de determinadas hormonas.

2. Eliminación de sustancias endógenas (bilirrubina, amoníaco y esteroides) y exógenas (fármacos).

3. Formación de la bilis fundamental para la actividad digestiva y en relación con la eliminación de sustancias tóxicas transformadas por el hígado¹.

PROCESOS HEPÁTICOS EN EL PACIENTE CRÍTICO

La disfunción hepática se define como un fallo de las funciones de síntesis, de metabolismo y de excreción del hígado.

Entre las diversas situaciones que se pueden incluir en este concepto, teniendo en cuenta las características propias de los pacientes de UCI², trataremos únicamente el fallo hepático fulminante (FHF) y la descompensación severa de la enfermedad hepática crónica.

El FHF se define como la disfunción hepática aguda y severa desarrolladas dentro de un período de 8 semanas en un paciente sin evidencia previa de enfermedad hepática. Las causas de FHF incluyen hepatitis viral, drogas y otras causas (trombosis venosa portal, trombosis de la vena hepática y síndrome de HELLP [hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia])³. El FHF puede ser también la presentación inicial de un fallo hepático crónico descompensado, debido, por ejemplo, a la enfermedad de Wilson o a hepatitis crónica activa². Las complicaciones clínicas más frecuentes del FHF incluyen encefalopatía, edema cerebral, complicaciones cardiorrespiratorias (cambios hemodinámicos similares a los del shock séptico, arritmias y edema pulmonar), coagulopatía, alteraciones metabólicas (acidosis láctica) e infecciones³.

La enfermedad hepática crónica gravemente descompensada con relativa frecuencia se asocia también a una serie de complicaciones que requieren el

ingreso en una UCI. Entre las causas de ingreso figura principalmente la hemorragia por varices esofágicas, la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal⁴.

El fallo hepático y sus complicaciones todavía representan una situación difícil de tratar y su tasa de mortalidad permanece alta, entre el 40 y el 80%, a pesar de los avances en su tratamiento en las UCIs^{5,6}.

PRINCIPIOS DE LA DIÁLISIS CON ALBÚMINA MEDIANTE MARS®

Debido a que en el fallo hepático la mayoría de las toxinas liberadas tienen alta afinidad por la albúmina, la hemodiálisis y la hemofiltración convencional no son eficaces para su eliminación⁷. Esto ha llevado al intento de desarrollar distintos sistemas de depuración extrahepática que utilizan en su mayoría la albúmina para la eliminación de las sustancias lipofílicas. Entre ellos, actualmente está el MARS®, técnica que combina la eliminación de toxinas ligadas a la albúmina, presentes en la insuficiencia hepática, y toxinas solubles en agua, presentes en el fallo renal y eliminadas por la hemodiálisis convencional (tabla 1).

Indicaciones y contraindicaciones

Las principales indicaciones del tratamiento con MARS® se muestran en la tabla 2.

Actualmente no se conocen contraindicaciones absolutas para el tratamiento del MARS® cuando se aplica en la urgencia vital. Con tratamientos electivos

Tabla 1 Toxinas hidrosolubles y toxinas ligadas a la albúmina⁸

<i>Toxinas ligadas a la albúmina</i>	<i>Toxinas hidrosolubles</i>
Ácidos biliares	Amoníaco
Bilirrubina	Urea
Cobre	Creatinina
Hierro	

Tabla 2 Indicaciones del MARS®

Insuficiencia hepática crónica descompensada
Complicada con ictericia progresiva
Complicada con encefalopatía hepática
Complicada con insuficiencia renal
Insuficiencia hepática aguda
Disfunción hepática tras el trasplante hepático
Disfunción hepática tras cirugía hepática
Insuficiencia hepática secundaria o fallo multiorgánico
Prurito resistente por colestasis

se conocen una serie de contraindicaciones relativas como la coagulación intravascular diseminada, sepsis grave y shock séptico (sin respuesta a tratamiento antibiótico), hemorragias agudas y situación hemodinámica inestable⁸.

Descripción de la técnica

El circuito extracorpóreo utiliza un acceso venoso central de doble luz a través del cual se extrae la sangre del paciente a una velocidad de 150-250 ml/min. La sangre pasa por una membrana de diálisis de alta permeabilidad aunque impermeable a la albúmina. El líquido que baña a esta membrana es una solución que contiene albúmina al 20%, que a su vez tiene su propio circuito de regeneración. A través de un dializador convencional, la solución de la albúmina se pone en contacto con una solución de diálisis estándar que permite la difusión de las moléculas hidrosolubles. La albúmina se regenera por el paso por un filtro de carbón activado, donde se adhieren las toxinas catiónicas y otro de resinas de intercambio iónico, donde se adhieren las toxinas aniónicas, quedando de esa forma tanto la albúmina como la solución de ésta depuradas⁹ (fig. 2).

Experiencia clínica

La experiencia clínica con la técnica MARS® apenas alcanza 5 años, pero ya se han realizado numerosas investigaciones. Desde el punto de vista analítico es evidente que este procedimiento produce una disminu-

ción de las toxinas hepáticas facilitando cierta recuperación funcional del hígado y riñón, dependiendo de los casos. Las publicaciones revisadas (tabla 3) muestran los efectos beneficiosos de esta técnica en la situación clínica del paciente, destacando la mejoría de la encefalopatía y de la situación hemodinámica⁵.

A continuación se describen los efectos beneficiosos principales así como los posibles efectos adversos.

Estado mental

Los estudios reflejan una mejoría en la encefalopatía hepática tanto en pacientes crónicos como agudos^{5,10,11,14,15,18,21,23,24} y como consecuencia en el nivel de conciencia⁵. Awad et al²⁴, apuntan que produce un descenso de la presión intracraneal.

Parámetros hemodinámicos

Se ha descrito un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y una disminución del índice cardíaco^{20,22}. De igual forma, se ha observado un aumento en la presión arterial media^{15,18,20-22}. Incluso en los pacientes con FHF se consigue una estabilidad hemodinámica^{5,23}. Ningún estudio refleja disminución de la presión arterial durante o después del tratamiento²⁴.

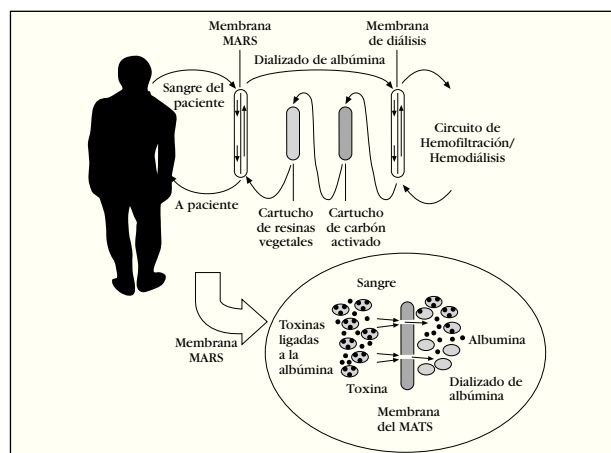


Figura 2. Esquema del circuito extracorpóreo⁵

Tabla 3 Investigaciones que han utilizado el sistema de depuración hepática MARS®

<i>Estudio</i>	<i>Diseño</i>	<i>Descripción de la muestra</i>	<i>Resultados</i>
Stange et al ¹⁰ , 1999	Análisis de casos prospectivo	n = 13 Insuficiencia hepática crónica descompensada	Supervivencia del 69% Mejoría del índice Child-Pugh Disminución de la encefalopatía Disminución de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas
Stange et al ¹¹ , 2000	Estudio de cohortes retrospectivo	n = 26 Insuficiencia hepática crónica descompensada con colestasis intrahepática	Disminución de la bilirrubina y ácidos biliares Depuración eficaz de las toxinas implicadas en el fallo multiorgánico
Campli et al ¹² , 2003	Análisis de casos prospectivo	n = 7 Insuficiencia hepática crónica descompensada	Disminución de la bilirrubina y de los ácidos biliares Disminución del amoniaco Disminución del INR Disminución de la creatinina Puente para transplante en 3 pacientes
Mitzner et al ¹³ , 2000	Ensayo clínico aleatorio	n = 13 Síndrome hepatorenal	Disminución de la bilirrubina Disminución de la creatinina Aumento del sodio Disminución del INR Disminución de la mortalidad
Mitzner et al ¹⁴ , 2001	Análisis de casos prospectivo	n = 8 Síndrome hepatorenal	Disminución de la bilirrubina Disminución de la urea y creatinina Aumento del sodio Aumento de la PAM Disminución de la encefalopatía Mejoría del índice Child-Pugh Reversión de la oligoanuria, Reversión de la ascitis Supervivencia del 62%
Steiner y Mitzner ¹⁵ , 2002	Análisis de casos retrospectivo	n = 176 99 insuficiencia hepática crónica descompensada 38 FHF 27 disfunción tras transplante 7 disfunción tras cirugía hepática 5 miscelánea	Mejora la supervivencia Disminución de la encefalopatía Aumento de PAM Disminución de la urea y creatinina Disminuye la bilirrubina Mejoría de las concentraciones de albúmina Mejora el INR Disminución del amonio
Sen et al ¹⁶ , 2002	Análisis de casos prospectivo	n = 2 Enfermedad de Wilson en espera para transplante	El MARS fue una técnica eficaz como puente para el transplante, con una mejoría del estado clínico de los pacientes

(Continúa en página siguiente)

124 **Tabla 3 Investigaciones que han utilizado el sistema de depuración hepática MARS® (Continuación)**

<i>Estudio</i>	<i>Diseño</i>	<i>Descripción de la muestra</i>	<i>Resultados</i>
Klammt et al ¹⁷ , 2002	Estudio retrospectivo	95 tratamientos individuales	Disminución de la bilirrubina y ácidos biliares Disminución de la urea y creatinina Disminución de las plaquetas Aumento del INR
Heemam et al ¹⁸ , 2002	Ensayo clínico aleatorio	n = 24 Insuficiencia hepática crónica descompensada	Disminución de la bilirrubina Disminución de la encefalopatía Mejoría de la urea y creatinina Disminución de la mortalidad
Tan et al ¹⁹ , 2003	Análisis de casos prospectivo	n = 3 FHF en pacientes con cáncer en estado avanzado	Disminución de la creatinina y urea Disminución de la bilirrubina Disminución del amonio Disminución del ácido láctico
Schmidt et al ²⁰ , 2003	Casos y controles	n = 13 8 grupo MARS® 5 grupo control	Aumento del IRVS Aumento de la PAM Disminución del IC Disminución de la FC
Guo et al ²¹ , 2003	Análisis de casos prospectivo	n = 24 11 FHF 13 insuficiencia hepática crónica descompensada	Disminución de la bilirrubina Disminución del amoniaco Disminución de la encefalopatía Disminución del INR Aumento de la PAM Disminución de la FC Aumento de la saturación arterial de oxígeno Disminución de la creatinina Aumento de la diuresis
Catalina et al ²² , 2003	Análisis de casos prospectivo	n = 4 Insuficiencia hepática crónica descompensada	Disminución de la hipertensión portal Disminución del IC Aumento de la PAM Aumento del IRVS
Jalan et al ²³ , 2003	Análisis de casos prospectivo	n = 8 Insuficiencia hepática aguda de origen etílico	Aumento de la bilirrubina Disminución de la encefalopatía Mejora de la hemodinámica Mejora la función renal Mejoría de la supervivencia
Awad et al ²⁴ , 2001	Análisis de casos prospectivo	n = 9 Insuficiencia hepática aguda	Disminución de la bilirrubina total Disminución del amoniaco Disminución de los ácidos grasos Disminución de las transaminasas Disminución de la creatinina Disminución de la presión intracraneal Aumento de la albúmina. Aumento del factor VII de coagulación

PAM: presión arterial media; INR: *international normalized ratio*; IRVS: índice de resistencias vasculares sistémicas; IC: índice cardiaco; FC: frecuencia cardíaca; FHF: fallo hepático fulminante.

Función hepática

Varios estudios han encontrado una mejoría significativa en la función de síntesis hepática durante el período de tratamiento^{10-13,15,21,24}, aunque este hallazgo no fue corroborado por otros estudios¹⁷. La ascitis se redujo significativamente en supervivientes de insuficiencia hepática crónica descompensada¹¹ y en el síndrome hepatorenal¹⁴. Asimismo, se ha encontrado una mejoría significativa de algunos factores de puntuación (el índice Child-Pugh)^{10,11,14}.

Parámetros dependientes de la función renal

Como consecuencia de la eliminación de toxinas hidrosolubles durante el MARS, disminuye la urea y la creatinina^{12-15,17,18,21}. Jalan et al²³, refieren una mejoría significativa de la función renal demostrando un aumento de la diuresis durante el tratamiento con el MARS®. Aunque este efecto no se ha conseguido en todos los pacientes, parece que perdura una vez acabado el tratamiento⁵, y dependiendo de la evolución de la función hepática y de la recuperación del fallo renal agudo puede mantenerse una vez acabado el tratamiento. Por otro lado, si bien se desconoce el mecanismo por el que mejora el síndrome hepatorenal⁵, hay estudios que apuntan al equilibrio entre moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras^{13,14}.

Efectos adversos

No se han descrito efectos adversos atribuibles al MARS®, salvo los que se derivan de la técnica en sí misma⁶. Klant et al¹⁷, han descrito que podrían darse ciertas alteraciones electrolíticas, aumento del tiempo de coagulación y disminución del recuento plaquetario, todas ellas atribuidas a la técnica de depuración extracorpórea.

CONCLUSIONES

Para concluir, es importante destacar que los resultados clínicos obtenidos con la técnica de depuración

extrahepática MARS®, aun siendo esperanzadores, son limitados. La bibliografía revisada apunta que podría beneficiar a un amplio rango de pacientes con distintas patologías hepáticas, aunque parece de mayor utilidad en los pacientes con insuficiencia hepática crónica descompensada, con fallo hepático fulminante, como puente para el trasplante o retrasplante tras fallo del injerto. Por tanto, dado el alto coste de la técnica y tratarse de un tratamiento de soporte y no curativo plantea un adecuado estudio de sus indicaciones. El MARS® se ha mostrado como un procedimiento seguro, bien tolerado por el paciente y accesible a la supervisión y seguimiento por parte del personal de enfermería especializado.

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos agradecer, en primer lugar al personal de enfermería del Servicio de Hemodiálisis por su colaboración y por compartir con nosotras su experiencia, en especial a la supervisora de dicha unidad, Imelda Elcano. También nos gustaría destacar el constante apoyo recibido por parte de las supervisoras de la Unidad de Cuidados Intensivos, Carmen Asiain y M. Ángeles Margall. Por último, quisiéramos agradecer la ayuda prestada al Dr. José Manuel Rodríguez Paz y a Joseph Maria Torner de la empresa Hospal por facilitarnos información acerca de la técnica.

REFERENCIAS

1. González J, Esteller A. El hígado. Fisiopatología de las hepatopatías. En: Esteller A, Cordero M, editores. Fundamentos de fisiopatología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998. p. 295-311.
2. Lewis TH, Schmidt GA. Acute and chronic hepatic diseases. En: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, editors. Principles of critical care. Palatino: McGraw-Hill; 1992. p. 2014-27.
3. Prakash C, Ghalib R. Fallo hepático fulminante. En: Irwin RS, Rippe JM, editores. Manual de cuidados intensivos. Madrid: Marbán; 2002. p. 452-5.
4. Prakash C. Complicaciones de la enfermedad hepática crónica. En: Irwin RS, Rippe JM, editores. Manual de cuidados intensivos. Madrid: Marbán; 2002. p. 456-9.

5. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R. Albumin dialysis using the molecular recirculating system. *Curr Opin Nephrol Hyp.* 2001;10:777-83.
6. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Nöldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbents recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:75-82.
7. Sen S, Jalan R, Williams R. Liver failure: basis of benefit of therapy with the molecular adsorbents recirculating system. *IJBCB.* 2002;35:1306-11.
8. Steiner C, Majcher-Peszynska J, Peszynski P, Teasdale D. MARS® terapia de soporte hepático. Información sobre la terapia. Rostock: Teraklin Advanced Biomedical Therapies; 2000.
9. Lara A, García P, Blanco T, Vera M. Diálisis hepática MARS® una técnica de depuración de la sangre. *Enferm Nefrológica.* 2002;19:12-6.
10. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular Adsorbent Recycling System (MARS®): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs.* 1999;23:319-30.
11. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Loock J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl.* 2000;6:603-13.
12. Campli CD, Gaspari R, Mignani V, Stifano G, Santoliquido A, Verme LZ, et al. Successful MARS® treatment in severe cholestatic patients with acute on chronic liver failure. *Artif Organs.* 2003;27:565-9.
13. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS®: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6:277-86.
14. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Korten G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher.* 2001;5:417-22.
15. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS® liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS® Registry. *Liver.* 2002;22:20-5.
16. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS®) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl.* 2002;8:962-7.
17. Klammt S, Stange J, Mitzner SR, Peszynski P, Peters E, Liebe S. Extracorporeal liver support by recirculating albumin dialysis: analysing the effect of the first clinically used generation of the MARSsystem. *Liver.* 2002;22:30-4.
18. Heemann U, Treichel U, Loock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology.* 2002;36:949-58.
19. Tan HK, Lim JS, Tan CK, Ng HS, Chow P, Lui HF, et al. MARS® therapy in critically ill patients with advanced malignancy: a clinical and technical report. *Liver Int.* 2003;23:52-60.
20. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl.* 2003;9:290-7.
21. Guo L-M, Liu J-Y, Xu D-Z, Li B-S, Han H, Wang L-H, 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;23:16-20.
22. Catalina M-V, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincón D, Clemente G, et al. Hepatic and system haemodynamic changes after MARS® in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int.* 2003;23:39-43.
23. Jalan R, Sen SM, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2003;38:24-31.
24. Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Barlett RH. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery.* 2001;130:354-62.