

Diálisis con albúmina mediante MARS. Principios y técnicas. Experiencia inicial en México

L. Cisneros Garza

Centro de Enfermedades Hepáticas y Centro de Trasplantes Multiorgánicos. Hospital San José y Escuela de Medicina Tec de Monterrey. México.

MARS, del inglés *Molecular Adsorbent Recirculating System* o sistema de recirculación de adsorbentes moleculares, fue desarrollado por los Dres. Stange y Mitzner en 1993 con el objetivo de sustituir la función detoxificadora del hígado^{1,2}. El sistema MARS se basa en el principio de la diálisis con albúmina, ya que ésta es una de las moléculas más importantes involucradas en el proceso de detoxificación y regulación hepáticas, y se halla en concentraciones bajas en los pacientes con enfermedades hepáticas que, por tanto, presentan una disminución de la capacidad del transporte de toxinas.

PRINCIPIOS

MARS es un nuevo sistema que combina la eficacia de adsorbentes para eliminar las moléculas unidas a albúmina con la biocompatibilidad de las modernas membranas de diálisis. Así, la diálisis con albúmina es un sistema de soporte hepático extracorpóreo basado en los fundamentos de la hemodiálisis, en el que se emplea una membrana específica (Teraklin AG, Rostock, Alemania) y albúmina al 20% como dializado. La técnica combina la habilidad de retirar compuestos solubles en agua, como en la tradicional hemodiálisis, con la capacidad de eliminar compuestos fuertemente unidos a la albúmina, la cual actúa como un transportador molecular específico. Por otra parte, las toxinas pasan de manera continua a través de una membrana selectiva, lográndose la eliminación de sustancias de tamaño pequeño y mediano inferior o igual a 50 kD.

El sistema MARS es capaz de eliminar los compuestos hidrosolubles y compuestos ligados a albúmina presentes en la sangre debido a su habilidad fisicoquímica para interactuar con enlaces lipofílicos sin eliminar sustancias

esenciales, por lo que el sistema es de gran utilidad en pacientes con fallo hepático complicado con insuficiencia renal. Una peculiaridad de la membrana es su impermeabilidad a la albúmina y otras proteínas de alto peso molecular, como son las hormonas, los factores de coagulación y la antitrombina III.

Al describir el sistema podemos observar que la sangre del paciente fluye a través de un hemodializador que contiene la membrana, la cual es irrigada en su exterior con albúmina humana. Las toxinas con afinidad por la albúmina pasan a través de la membrana y se unen a la albúmina del circuito MARS sin que se produzca intercambio entre las moléculas de albúmina de ambos lados de la membrana. Estudios *in vitro* han mostrado que el flujo de sustancias a través de la membrana MARS no sólo sigue los principios de difusión simple, pasando las toxinas de un sitio de menor a uno de mayor concentración de albúmina, sino que más bien este flujo es el resultado de interacciones complejas entre la albúmina y la cinética propia de la membrana. El uso de albúmina con sus sitios de enlace libres hace posible su unión a las toxinas, eliminando sobre todo las sustancias que se encuentran unidas a la albúmina y, adicionalmente, las sustancias solubles en agua. Después de eliminar las toxinas de la sangre del paciente de esta manera, la albúmina es regenerada y recirculada mediante la adsorción de las toxinas en un filtro de carbón activado y otro que contiene resinas de intercambio iónico, permitiendo por lo tanto que la solución de albúmina siga captando toxinas durante la totalidad del procedimiento, el cual oscila entre 7 y 8 h por sesión³⁻⁸.

ALBÚMINA

La utilidad de la albúmina en este sistema radica en la capacidad de éste para eliminar de manera selectiva las sustancias unidas a esta molécula. La albúmina es la proteína más importante del plasma humano, la cual es sintetizada en el hígado, con una media en su síntesis de aproximadamente 9-12 g/día y una vida media biológica de 18 días. Bajo condiciones fisiológicas normales, el 10% de la al-

Correspondencia: Dra. L. Cisneros Garza.
Ignacio Morones Prieto, 3000 Despacho 504. Hospital San José y Escuela de Medicina Tec de Monterrey. México.
Correo electrónico: laura_cisneros@prodigy.net.mx

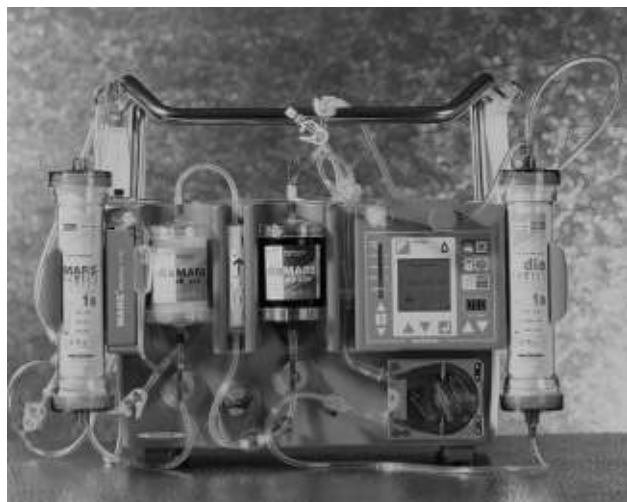


Fig. 1. Equipo MARS.

búmina es metabolizada cada día. Constituye la proteína soluble más abundante en los vertebrados y tiene un peso molecular de 66,438 Da⁹.

Sus principales funciones son: *a)* recuperación del volumen en una proporción de 18 l/g, que asegura que el volumen intravascular sanguíneo del organismo sea mantenido; *b)* mantiene la presión coloidosmótica vascular alrededor de un 80%; *c)* función de transporte, ya que su punto isoeléctrico se mantiene con un pH entre 4,4 y 5,4, y debido a su carga negativa posee un excelente poder enlazante, no sólo al agua, al calcio, al sodio y al cobre, sino también a sustancias insolubles en agua, como los ácidos biliares, los ácidos grasos, la bilirrubina, los mercaptanos, los fenoles, los aminoácidos aromáticos y sus derivados, el óxido nítrico y muchas otras sustancias. Su elevada carga eléctrica negativa explica su solubilidad y sus características hidrofílicas. Además, la albúmina transporta una gran cantidad de moléculas, entre las que se encuentran los ácidos grasos de cadena larga, la hematina y la bilirrubina, sustancias orgánicas hidrofóbicas con carga aniónica y tamaño mediano (100-600 Da). Debido a que las toxinas resultantes del fallo hepático son transportadas por las proteínas del plasma, con este procedimiento se puede reemplazar la función detoxificadora del hígado^{7,8}.

COMPONENTES DEL MARS

1. Monitor MARS.
2. Membrana MARS-FLUX IS con una superficie de 2,46 m² compuesto de polisulfona. Gracias al uso de polímeros especiales de membrana de fibras huecas, el dializado de albúmina puede captar a través de la membrana las toxinas de la albúmina sanguínea sin que se llegue a producir un intercambio de las moléculas de albúmina.
3. Membrana diaFLUX IS, con una superficie de 1,79 m², siendo el tipo de fibra de polisulfona. Por medio de este segundo dializador de fibras huecas se depuran las toxinas hidrosolubles.

4. Filtro de carbón activado (diaMARS AC250) para depurar las toxinas ligadas a albúmina, cuyo material adsorbente es carbón activado al vapor. El carbón no está revestido y es apropiado para la eliminación de compuestos de bajo peso molecular, principalmente homopolares, como los hidrocarburos y los ácidos grasos aromáticos y policíclicos.

5. Filtro de resinas de intercambio iónico (diaMARS IE250). Sirve para la regeneración de la albúmina en el sistema MARS y está compuesto de silicona; el material adsorbente se compone de partículas de colestiramina.

6. Sistema de líneas (AS-02). Sistema de líneas de PVC que unen los componentes. Para su uso se precisa un acceso vascular estándar de hemodiálisis, control continuo de los parámetros hemodinámicos, solución de cebado, solución de dializado, la máquina de hemodiálisis compatible y 600 ml de albúmina humana al 20%¹⁰.

TIPOS DE EQUIPOS

Existen diferentes tipos de equipos:

1. El convencional para pacientes adultos.
2. El equipo MARSmini para pacientes pediátricos.
3. El equipo PrisMARS que se usa con la modelo de máquina de hemodiálisis PRISMA (Gambro).

INDICACIONES DE SU USO

Insuficiencia hepática aguda de cualquier etiología

1. Infección viral (virus de la hepatitis A [VHA], B [VHB] o D [VHD]).
2. Tóxica (fármacos: paracetamol; hongos: *Amanita phalloides*).
3. Fallo multiorgánico (sepsis grave).
4. Causas vasculares (síndrome de Budd-Chiari).
5. Hepatitis isquémica (postoperatorio o tumores).
6. Otras causas: embarazo, síndrome de Reye.

Indicaciones absolutas

Son indicaciones absolutas cuando se cumplan los criterios del King's College, que serían un pH arterial < 7,30, lactato sérico > 3 mmol/l, índice normalizado (INR) de la actividad de protrombina > 6,5 o tiempo de protrombina > 100 s, nivel de creatinina > 3,4 mg/dl, encefalopatía hepática grado 3 o 4, o mediante los criterios de Clichy, es decir, encefalopatía hepática de grado 3 o 4 y factor V < 30%, edad menor de 30 años y factor V < 20%, edad mayor a 30 años y factor V < 30%.

Indicaciones relativas

Entre las indicaciones relativas se encuentran la encefalopatía hepática de grado 2 o superior, el aumento de la

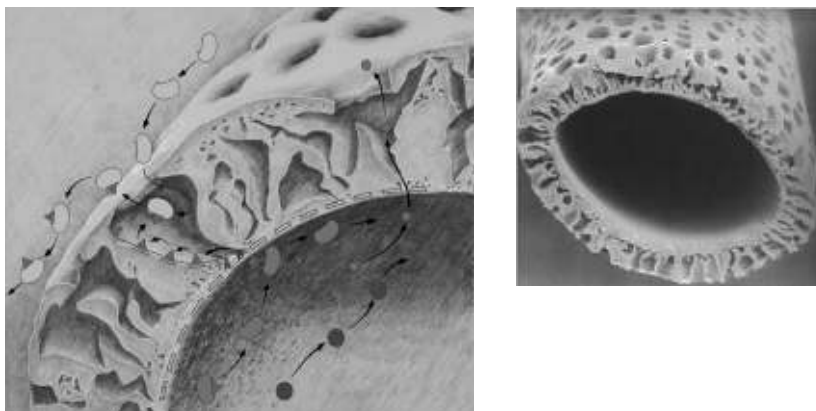


Fig. 2. Mecanismo de transporte de las sustancias solubles en agua y de las sustancias unidas a albúmina a través de la membrana MARS flux.

presión intracraneal (PIC), la insuficiencia renal y la colestasis progresiva con aumento de la bilirrubina > 10 mg/dl.

Objetivos

1. Prolongación del tiempo de supervivencia y la estabilización del paciente para recibir un trasplante hepático.
2. Resolver o evitar el edema cerebral.
3. Prevención de la necesidad de trasplante al lograrse la recuperación espontánea.

Insuficiencia hepática crónica descompensada de cualquier etiología

1. Infección viral por VHB o VHC.
2. Hepatitis alcohólica/cirrosis alcohólica descompensada.
3. Otras etiologías: autoinmunidad, hemocromatosis, etc.

Indicaciones absolutas

Hepatopatía crónica descompensada con ictericia progresiva, bilirrubina mayor a 20 mg/dl, encefalopatía hepática de grado 3 o 4, o insuficiencia renal progresiva (síndrome hepatorenal).

Indicaciones relativas

Bilirrubina > 12 mg/dl que no responde a la terapia convencional durante 3 días, pacientes con hepatitis alcohólica con índice de Maddrey $> 32^{11}$, encefalopatía hepática de grado 2 o superior, creatinina sérica $> 1,5$ a pesar del tratamiento durante 3 días.

Objetivos

1. Recuperación espontánea de la descompensación aguda en insuficiencia hepática crónica.
2. Prolongar el tiempo de supervivencia y la estabilización del paciente hasta la realización del trasplante hepático.

3. Evitar el desarrollo de disfunción multiorgánica grave, progresión a estado de coma, y evitar el desarrollo de síndrome hepatorenal tipo 1.

Disfunción hepática posterior al trasplante hepático

Indicación absoluta

Necesidad de retrasplante hepático debido a la disfunción primaria del injerto.

Indicaciones relativas

Tener 2 de los criterios siguientes dentro de las 72 h del trasplante hepático: a) INR $> 1,5$; b) elevación de enzimas hepáticas alanina-aminotransferasa (ALT) y/o aspartato-aminotransferasa (ASL) > 1.500 U/l, encefalopatía hepática de grado 2 o superior, y c) bilirrubina sérica > 10 mg/dl.

Objetivos

1. Prevención de la necesidad de retrasplante al lograrse la recuperación espontánea.
2. Prolongar el tiempo de supervivencia y la estabilización del paciente para recibir el retrasplante en caso de no lograrse la recuperación del injerto.

Disfunción hepática tras cirugía hepática

Indicaciones relativas

Datos de disfunción hepática: bilirrubina sérica > 10 mg/dl, encefalopatía hepática de grado 2 o superior, INR $> 1,5$, ALT o AST > 1.500 U/l.

Objetivos

1. Resolución de la colestasis y la inflamación.
2. Sustitución temporal de la función excretora en caso de masa celular residual limitada.

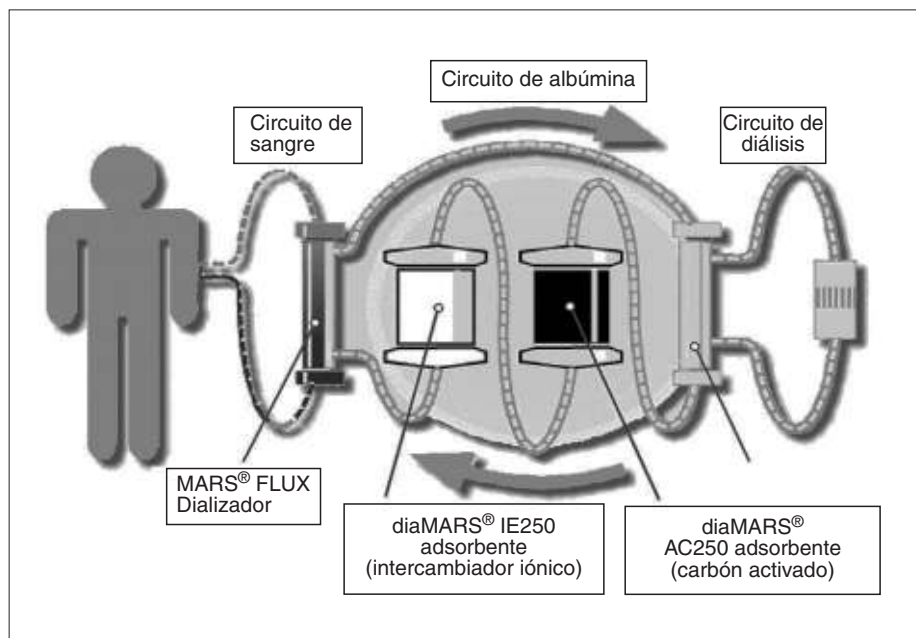


Fig. 3. Representación esquemática del sistema de recirculación de adsorbentes moleculares.

Disfunción hepática secundaria o fallo multiorgánico

Debido a:

1. Hipoxemia o insuficiente perfusión del hígado.
2. Síndrome de distrés respiratorio agudo.
3. Sepsis.

Indicaciones absolutas

Insuficiencia hepática aguda.

Indicaciones relativas

Dos de los siguientes parámetros: a) bilirrubina sérica > 17,6 mg/dl, encefalopatía hepática de grado 2 o superior; c) INR > 1,5, y d) AST o ALT > 1.500 U/l

Objetivos

1. Estabilización hemodinámica.
2. Estabilización y mejoría del órgano terminal.
3. Prevención del desarrollo de fallo multiorgánico.

Prurito intratable en síndromes colestásicos (colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, virus de la hepatitis C)

Indicación absoluta

Indicación de trasplante hepático por prurito intratable.

Indicación relativa

Prurito resistente por colestasis aguda o crónica.

Objetivos

1. Alivio sostenido o temporal del prurito (mejoría de la calidad de vida).
2. Eliminar la necesidad de trasplante hepático y sus problemas asociados, como la inmunodepresión.

Indicaciones pediátricas

1. Insuficiencia hepática aguda primaria por:
 - Infecciones virales.
 - Fármacos o tóxicos.
 - Etiología desconocida.
2. Insuficiencia hepática aguda secundaria a:
 - Fallo multiorgánico.
 - Insuficiencia hepática hipóxica.
3. Insuficiencia hepática aguda metabólica:
 - Enfermedad de Wilson.
 - Hemocromatosis neonatal.

Contraindicaciones para su uso

Éstas son similares a las de otras terapias extracorpóreas, como la diálisis.

1. Coagulopatía grave, signos de coagulación intravascular diseminada indicada por INR > 2,3, o trombocitopenia: plaquetas < 50.000/ μ l.
2. Alteraciones del estado hemodinámico: presión arterial < 55 mmHg a pesar de los fármacos inotrópicos positivos.
3. Hemorragia activa que no responde a la terapia médica estándar.
4. Necesidad de terapia de sustitución renal durante más de 3 días antes del MARS.

5. Sepsis grave y estado de choque séptico, que no responde a antibioticoterapia¹²

Pasados ya 10 años desde el inicio de los tratamientos con MARS se ha tratado a más de 3.300 pacientes en diferentes partes del mundo, en 160 centros y en 30 diferentes países, aplicándose un total más de 15.000 sesiones. Hay alrededor de 100 publicaciones científicas del MARS y se cuenta con un registro internacional de pacientes tratados con MARS, en el cual en septiembre de 2003 había 475 pacientes registrados, siendo las principales indicaciones de su uso, en el 50%, hepatopatía crónica descompensada y, dentro de éstas, el 62% correspondientes a enfermedad hepática postalcohólica; en el 26% fallo hepático agudo, en el 10% fallo hepático postrasplante hepático, en el 6% fallo hepático posterior a cirugía hepática y en el 8% otras indicaciones¹³.

EVIDENCIA CLÍNICA

Hay un metaanálisis sobre soporte hepático artificial y bioartificial. Esta revisión indica que el paciente con enfermedad hepática crónica agudizada se beneficia de los sistemas de soporte hepático artificial, con una reducción de la mortalidad de un 33% cuando se compara con la terapia médica estándar¹⁴. Entre los estudios clínicos controlados está el realizado por Mitzner et al¹⁵⁻¹⁷, donde se utilizó este tratamiento para el síndrome hepatorenal en 13 pacientes diagnosticados de cirrosis y síndrome hepatorenal de tipo 1, todos en clase C de Child, *United Network Organ Sharing* (UNOS) 2.^a y niveles de bilirrubina por encima de 25 mg/dl; 8 pacientes fueron tratados con MARS y hemodiafiltración y 5 pacientes en el grupo control con hemodiafiltración y terapia médica estándar. Se realizó un total de $5,2 \pm 3,6$ tratamientos (1 a 10) durante 6-8 h, mostrando una disminución significativa del valor de bilirrubina y creatinina ($p < 0,01$), así como un aumento del sodio sérico y del tiempo de protrombina ($p < 0,01$). La mortalidad fue de 100% en el grupo control el día 7, mientras que fue del 62,5% en el grupo tratado con MARS a los 7 días y de 75% a los 30 días de haberse aplicado ($p < 0,01$).

Estudios llevados a cabo por Schmidt¹⁸ han sugerido una mejoría en la hemodinámica sistémica al tratar a 8 pacientes con fallo agudo sobre una enfermedad crónica; 30 minutos antes y 30 minutos después de la terapia con MARS se determinaron el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca, la presión venosa central, la presión arterial media, la presión arterial pulmonar media, la presión en cuña de la arteria pulmonar y la resistencia vascular sistémica. Se halló aumento de la presión arterial media de 67 ± 9 a 76 ± 6 mmHg ($p = < 0,05$), un incremento de la resistencia vascular sistémica de 757 ± 134 a 884 ± 183 dynas/cm⁵/m² ($p < 0,05$), mientras que el índice cardíaco y el consumo de oxígeno permanecieron constantes. Parés et al¹⁹ demostraron también cambios en la hemodinámica sistémica en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave, como un aumento de la presión arterial media, de la frecuencia cardíaca, del índice cardíaco y de las re-

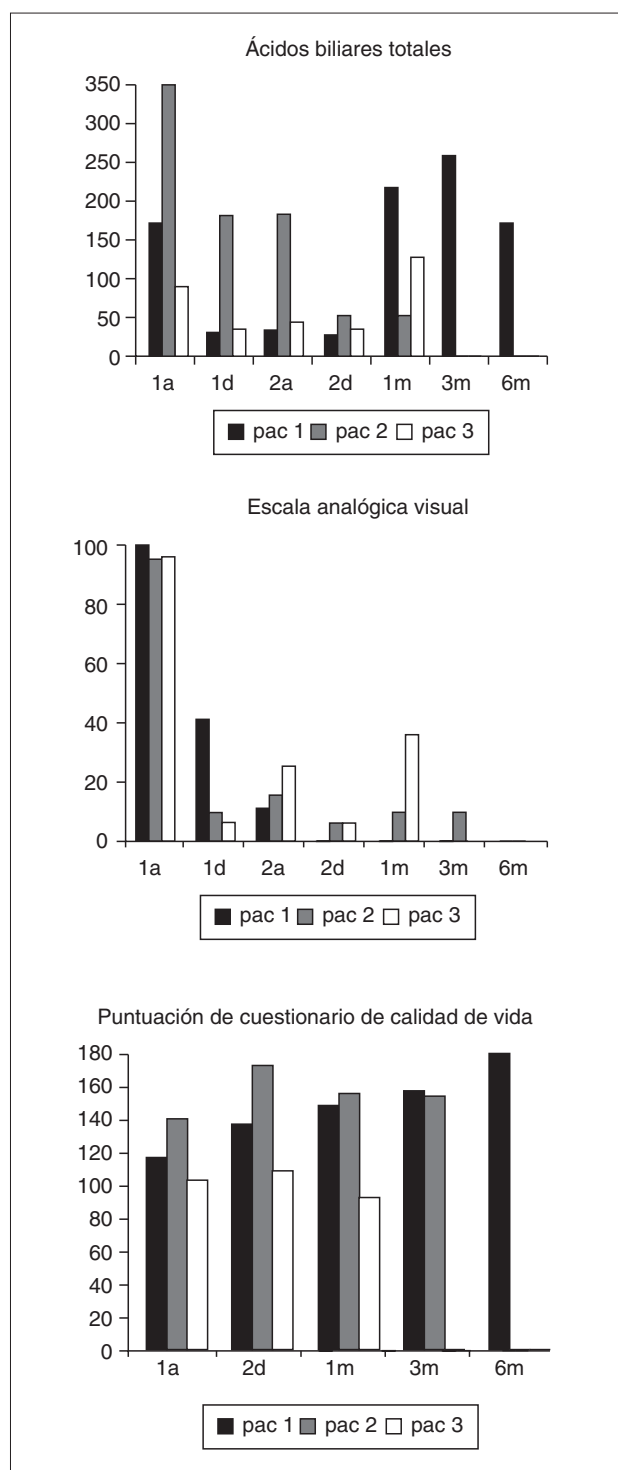


Fig. 4. Disminución de los ácidos biliares totales, disminución de la percepción del prurito y mejoría en la calidad de vida en pacientes tratadas con MARS y prurito intratable secundario a enfermedades colestásicas; pac: paciente.

sistencias vasculares sistémicas; estos cambios se relacionaron con una disminución significativa de los sistemas vasoactivos, una reducción de la actividad de renina plasmática (de $5,6 \pm 0,9$ a $3,1 \pm 0,5$ ng/ml/h; $p < 0,01$), de la

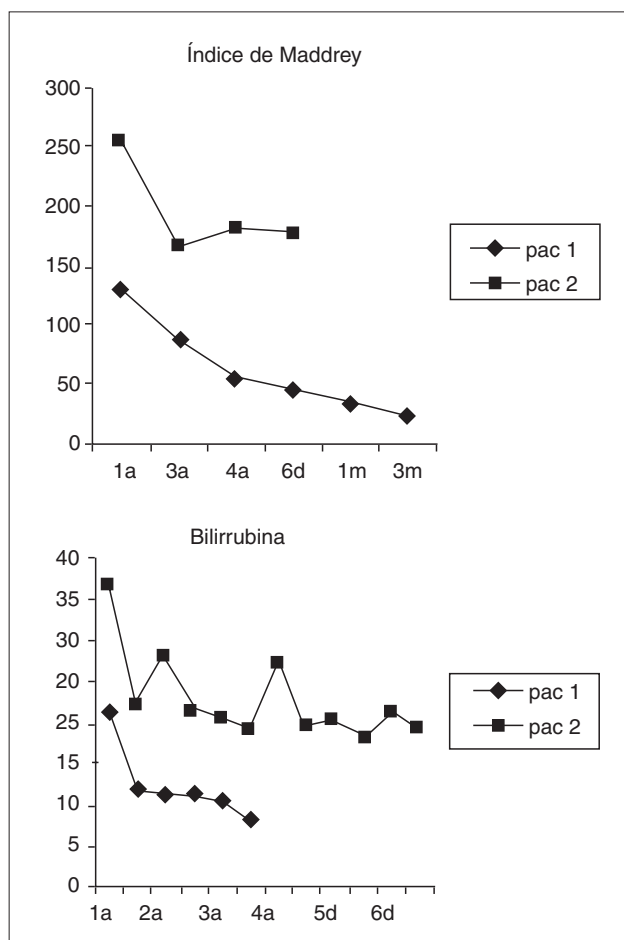


Fig. 5. Mejoría importante en el índice de Maddrey y en el nivel de bilirrubina; ambos son factores de pronóstico de la evolución de la hepatitis alcohólica aguda grave. pac: paciente; a: antes; d: después.

concentración de angiotensina II (de $61,0 \pm 8,8$ a $44,8 \pm 6,1$ pg/ml; $p < 0,05$) y del óxido nítrico (de $55,4 \pm 4,0$ a $45,9 \pm 2,9$ nmol/ml; $p < 0,01$). Dichos cambios podrían explicar en parte los efectos favorables del procedimiento en pacientes con fallo hepático grave.

En un estudio controlado llevado a cabo por el grupo de la Universidad de Londres se investigaron las bases fisiopatológicas de los cambios clínicos posteriores al uso del MARS, y se sugirió que la reducción de la producción de óxido nítrico, así como el aumento de los mediadores inflamatorios relacionados con el estrés oxidativo, podrían ser los causantes de estos cambios. Sin embargo, no hubo reducción del nivel de amonio o cambios en las citocinas proinflamatorias²⁰. También hay alteraciones neurológicas asociadas al fallo hepático, que en la encefalopatía hepática secundaria se traducen en acumulación cerebral de sustancias neurotóxicas, como amonio, manganeso y benzodiazepinas, así como de fármacos neuroactivos, como ácido octanoico, fenoles, mercaptanos, aminoácidos aromáticos y triptófano. Estas sustancias pueden ser retiradas por el sistema MARS. En estudios piloto no controlados se ha demostrado una mejoría en la encefalopatía grave de grado

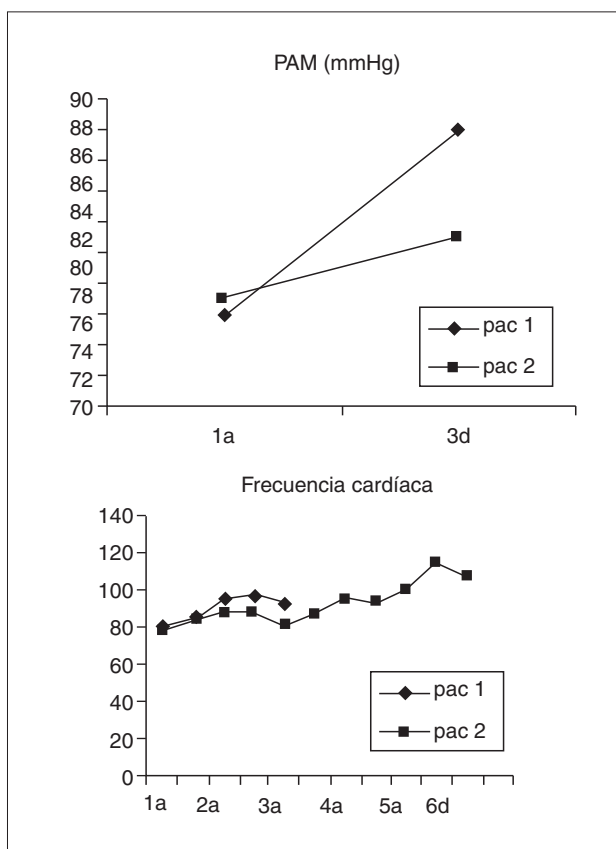


Fig. 6. Mejoría en los parámetros hemodinámicos en la hepatitis alcohólica aguda grave posterior al tratamiento con MARS. pac: paciente; a: antes; d: después.

IV a grado I en pacientes con fallo hepático agudo²¹ que puede ser secundaria a una disminución del volumen vascular sanguíneo o a cambios en el contenido de agua cerebral; asimismo, puede ser debido a la disminución del amonio, ya que es un factor importante en la fisiopatología del edema cerebral.

También se ha demostrado el incremento en la velocidad de flujo cerebral de 42 a 72 cm/s ($p < 0,05$) al medirlo con Doppler transcraneal en la arteria cerebral media, con disminución en el nivel de amonio y de bilirrubinas en pacientes con fallo agudo sobre una enfermedad crónica²², que sugiere un efecto marcado en la hemodinámica cerebral y sistémica, situación que puede estar relacionada favorablemente con el curso clínico^{23,24}.

Parés et al²⁵ también han demostrado una mejoría de la encefalopatía hepática posterior al tratamiento con MARS en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave, en quienes se ha logrado una disminución significativa de los aminoácidos aromáticos (de 2.490 ± 152 a 2.229 ± 114 μ m); como se esperaba, el índice de Fisher, dado por el cociente de aminoácidos de cadena ramificada/aminoácidos aromáticos, es más bajo en pacientes con hepatitis alcohólica ($1,32 \pm 0,08$) y muestra un incremento de un 17% en el índice de Fisher ($47 \pm 0,05$; $p < 0,02$) posterior al uso del MARS; este incremento está en relación con la disminución en la concentración de aminoácidos aromáticos. Sin

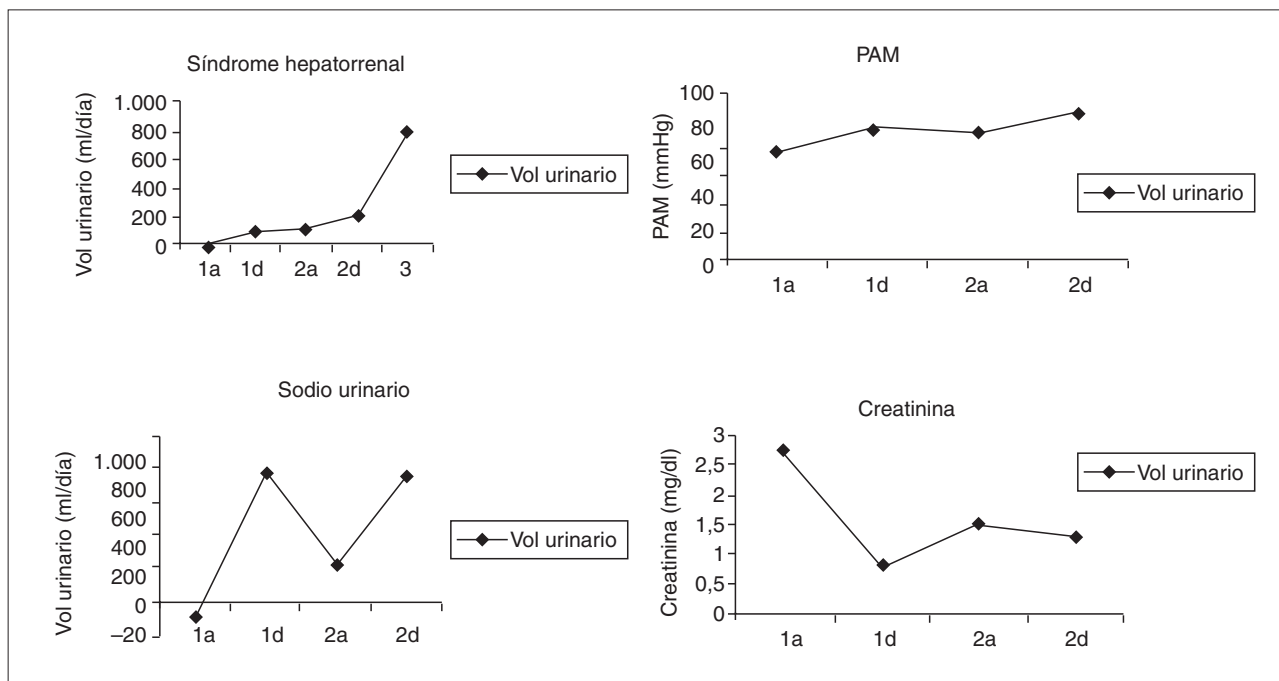


Fig. 7. Incremento en el volumen urinario, en el sodio urinario y en la presión arterial media, así como disminución de la creatinina sérica posterior al uso de MARS en una paciente con síndrome hepatorenal tipo 1, tratada con 3 sesiones de MARS. Vol: volumen; a: antes; d: después.

embargo no se encontraron cambios en los valores de amonio (46 ± 6 a 41 ± 5 mmol/l) ni de triptófano (de 28 ± 2 a 26 ± 1 μ mol/l)⁴⁴. Otros investigadores, como Heemann, también han podido demostrar una mayor disminución de la severidad del grado de encefalopatía hepática en pacientes tratados con MARS que en los que reciben tratamiento convencional^{26,27}.

En cuanto al prurito intratable, que es una indicación de trasplante hepático en pacientes con enfermedades colestásicas, el MARS ha demostrado producir una mejoría sintomática significativa al disminuir el valor de bilirrubina, así como el de ácidos biliares totales. También se ha mostrado una diferencia significativa en la percepción del prurito, haciéndolo objetivo mediante una escala análoga visual (EAV) aplicada antes y después del procedimiento ($p < 0,001$), sin que se observaran cambios significativos en el nivel de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, transaminasas, gamaglutamiltranspeptidasa ni fosfatasa alcalina, lo que ha sido comunicado por diferentes grupos^{28,29}.

EXPERIENCIA INICIAL DEL MARS EN MÉXICO

Hasta el momento actual, la experiencia en México es limitada. La utilización del MARS se inició en un hospital del sector privado del Norte de México, Hospital San José y Escuela de Medicina Tec de Monterrey, desde agosto de 2003. A partir de entonces hemos atendido a 7 pacientes que han sido sometidos a un total de 22 sesiones. A continuación se presenta una descripción breve de los pacientes, sus indicaciones y los resultados terapéuticos.

Prurito intratable en pacientes con enfermedades colestásicas y MARS

El prurito es un síntoma incapacitante que cuando no responde al tratamiento farmacológico se convierte en una indicación de trasplante hepático. Los ácidos biliares han sido señalados como causales de éste, por lo que probamos esta alternativa terapéutica en pacientes con enfermedades colestásicas cuyo prurito no había respondido al manejo farmacológico máximo.

Se trató a 3 mujeres con una media de edad de $39,3 \pm 9,29$ años y cirrosis biliar primaria con prurito intratable que no respondieron al tratamiento convencional con ácido ursodesoxicólico (15-20 mg/kg/día) y colestiramina (4 g en 24 h), antihistamínicos como hidroxicina, etc.; se les sometió a 2 sesiones de MARS en días alternos, de 7 h cada una, y antes y después de cada procedimiento se efectuó una valoración con exámenes de laboratorio completos que incluían la determinación de ácidos biliares totales; además, se les aplicó el cuestionario de calidad de vida de Ruiz y Baca³⁰ y la EAV³¹ para determinar la intensidad del prurito, antes y después del procedimiento.

Se halló una clara asociación entre el tratamiento con MARS y la mejoría del prurito en la EAV (de $96,3 \pm 3,2$ a $3,3 \pm 2,8$); hasta el momento actual, tras 6 meses de seguimiento, las 2 primeras pacientes permanecen sin prurito; la tercera paciente refirió un incremento del prurito a los 2 meses de seguimiento, aunque la sensación de prurito fue significativamente menor que antes del procedimiento. Hubo una disminución evidente y significativa en el nivel de ácidos biliares en las 3 pacientes al inicio y fi-

nal de los tratamientos (202 ± 131 a $31,8 \pm 13$); además, se logró una mejoría en el cuestionario de calidad de vida (de 117 a 147 puntos).

Aunque la experiencia es limitada, el MARS es una nueva alternativa terapéutica para pacientes con enfermedades colestásicas que no responden al tratamiento convencional. Hay una franca disminución en los ácidos biliares al final del procedimiento, lo que nos sugiere que podría ser uno de los factores involucrados en el prurito, y aunque en la evolución hay una elevación paulatina de éstos, el prurito permanece imperceptible, por lo que deben eliminarse durante el procedimiento con MARS otras partículas involucradas en el prurito que son desconocidas hasta el momento. La aplicación de esta técnica en el prurito intratable deberá ser determinado mediante estudios a largo plazo.

Hepatitis alcohólica aguda grave/cirrosis alcohólica y MARS

La hepatitis alcohólica aguda grave es una enfermedad caracterizada por una lesión necroinflamatoria del hígado que provoca fallo hepático agudo, fallo hemodinámico y multisistémico con encefalopatía aguda, lo cual se asocia a una alta mortalidad hospitalaria a corto plazo (60-100%). Los suplementos nutricionales, los glucocorticoides, los esteroides anabolizantes, la insulina/glucagón, la pentoxifilina y el propiltiouracilo han sido usados en estadios tempranos, obteniendo una respuesta limitada una vez que el fallo multisistémico está plenamente desarrollado. Aunque la patogenia de la hepatitis se desconoce, se considera que es debida al consumo crónico de alcohol, a la producción de acetaldehído, al estado nutricional del paciente, a la liberación de citocinas e interleucinas y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

Evaluamos la eficacia del MARS en 2 pacientes con insuficiencia hepática secundaria a hepatitis alcohólica aguda grave que tenían criterios clínicos y bioquímicos de hepatitis alcohólica aguda grave, bilirrubinemia superior a 10 mg/dl y un tiempo de protrombina inferior al 60%; a ambos se les realizaron exámenes de laboratorio completos, y la gravedad de su hepatopatía fue evaluada mediante la escala de Child-Pugh³², el índice de Maddrey¹¹ y el índice de encefalopatía portosistémica³³. Se aplicaron sesiones de 8 h durante 3 días consecutivos, con un máximo de 9 procedimientos, a un intervalo de 48-72 h, donde los procedimientos se suspenderían si el paciente no mostraba datos de mejoría clínica después de 2-3 días de haber detenido el tratamiento. Se observó una disminución significativa del valor de bilirrubina al final de los tratamientos ($28,5 \pm 7,7$ a $7,8 \pm 2,9$), del índice de Maddrey (de 131,1 a 87,4 en el paciente 1 y de 254,3 a 167,8 en el paciente 2). A los 3 meses de seguimiento, en el paciente 1, el índice de Maddrey llegó a 25,3, además de observarse una mejoría en la escala de Child-Pugh y en la de West Heaven para encefalopatía portosistémica. Desde el punto de vista hemodinámico encontramos un incremento en la frecuencia cardíaca de $81,3 \pm 5,13$ a $95,3 \pm 10,69$ ($p =$

$0,030$) y un incremento en la presión arterial media de $76,50 \pm 0,707$ a $84,50 \pm 4,94$ ($p = 0,004$).

Síndrome hepatorenal y MARS

El síndrome hepatorenal es una complicación grave de la cirrosis hepática caracterizada por alteraciones circulatorias y actividad de los sistemas vasoactivos, con vasoconstricción renal grave y disminución del filtrado glomerular, vasodilatación arterial periférica, disminución de la resistencias vasculares sistémicas e hipotensión arterial, lo que favorece el desarrollo de insuficiencia renal rápidamente progresiva; así, el pronóstico para esta entidad es sumamente sombrío con el tratamiento médico convencional.

Se ha descrito en la bibliografía la utilidad del MARS en este tipo de pacientes; comunicamos el caso de una mujer de 53 años de edad portadora de cirrosis por virus de la hepatitis C que desarrolló una insuficiencia renal progresiva con disminución de la filtración glomerular, creatinina sérica de 2,7 mg/dl, depuración de creatinina en orina de 24 h de 17,1 ml/min, en ausencia de choque, infección bacteriana o pérdida de líquidos y utilización de fármacos nefrotóxicos; no hubo mejoría de la función renal a pesar de retirar los diuréticos y de la expansión del volumen con 1,5 l o con soluciones coloides, manteniendo un volumen urinario de 300 ml/24 h, sodio urinario 10 mEq/l y un sodio sérico de 129,4 mEq/l. Se le administraron 2 sesiones de MARS de 8 h cada una en días consecutivos, mostrando disminución de la creatinina a 0,9 mg/dl, una elevación del sodio urinario a 43 mEq/l, el volumen urinario a 995 ml en 24 h y el sodio sérico a 133 mEq/l. Asimismo, se observó incremento de la presión arterial media de 73 a 77 mmHg y un aumento de la frecuencia cardíaca de 73 a 90 lat/min. Gracias a su estabilización, la paciente fue trasplantada a los 15 días del último procedimiento (29 de octubre de 2003) y actualmente se halla en buenas condiciones generales a 4,5 meses de seguimiento.

Encefalopatía hepática y MARS

La encefalopatía hepática frecuentemente complica el fallo hepático agudo y las enfermedades crónicas terminales del hígado. El mecanismo fisiopatológico sigue siendo desconocido, aunque se han implicado alteraciones en la microcirculación cerebral y la función neuronal asociada a una cantidad excesiva de sustancias circulantes tóxicas no metabolizadas por el hígado. Algunos de los mecanismos involucrados son los valores altos de amonio y un desequilibrio entre la cantidad de aminoácidos aromáticos y los aminoácidos de cadena ramificada. Ante la contraindicación de trasplante por hipertensión pulmonar grave en un paciente atendido en nuestra institución, se decidió administrar una alternativa terapéutica a una mujer de 68 años de edad portadora de cirrosis hepática secundaria a hepatitis autoinmune en estadio C de Child, con encefalo-

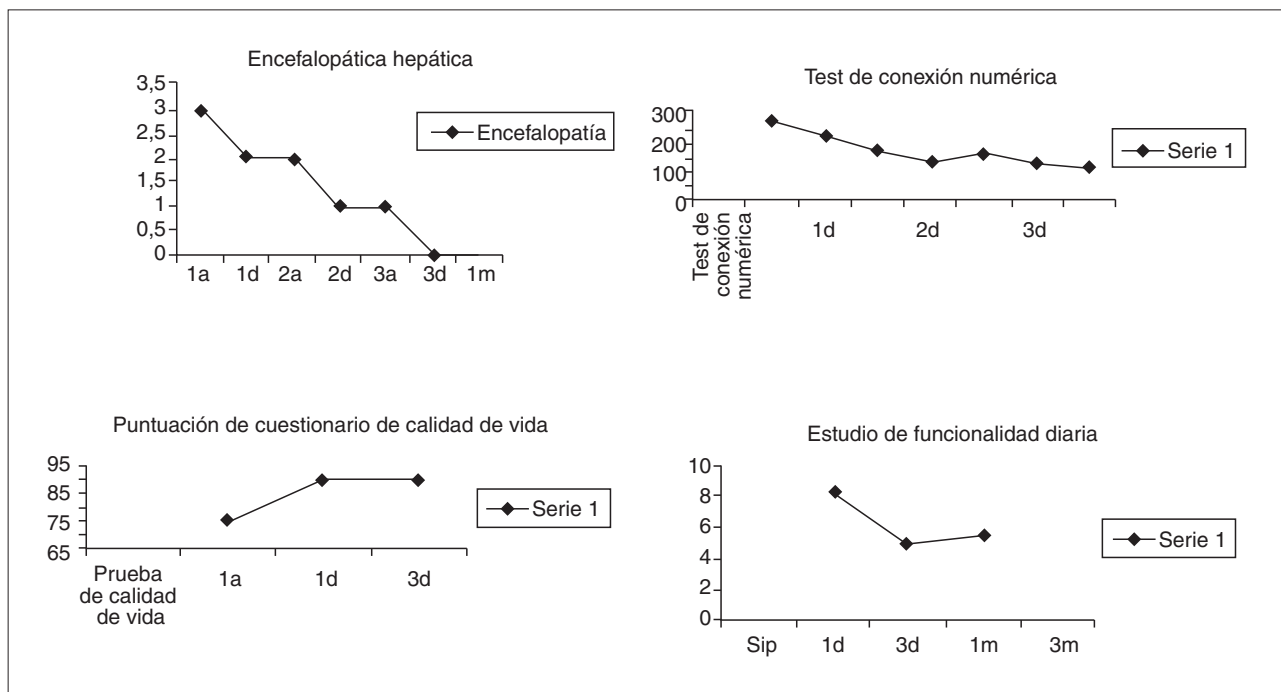


Fig. 8. Mejoría en la encefalopatía hepática en la prueba NTC y en la prueba SIP, así como en el cuestionario de calidad de vida, posterior al uso de MARS. NTC: Test de conexión numérica; SIP: Sickness Impact Profile.

patía hepática crónica que alteraba su calidad de vida. Se le administraron 3 tratamientos con MARS durante 3 días consecutivos, con determinaciones de laboratorio completas antes y después del procedimiento; se combinaron varios métodos para aumentar la probabilidad de diagnóstico³⁴ mediante el seguimiento de la encefalopatía hepática³³, para lo que se utilizó la evaluación neurofisiológica con el test de conexión numérica (NTC-A)³⁵, la evaluación de la funcionalidad diaria con el SIP (de las siglas en inglés *Sickness Impact Profile*)³⁶ y en los potenciales evocados visuales³⁷, así como mediante el cuestionario de calidad de vida de Ruiz y Baca³⁰. Se halló una mejoría significativa en el test de conexión numérica con un tiempo aproximado de respuesta a la prueba de 265 a 65 s, antes y después, respectivamente; en el SIP los valores cambiaron de 8,25 a 4,90 y en los potenciales evocados visuales ocurrió una prolongación significativa de los potenciales P100 y N145, con una disfunción moderada de la vía visual periquiasmática derecha y de la integridad funcional de la vía visual bilateral al final de los procedimientos, manteniéndose así al cabo de un mes de seguimiento; por otro lado, la prueba de calidad de vida mostró un incremento de 75 a 99 puntos.

BIBLIOGRAFÍA

- Stange J, Mitzner S, Ramlow W, et al. Dialysis against an on line recycled albumin circle enables removal of proteins bound toxins. *Artif Organs* 1993;17:809-13.
- Stange J, Mitzner S, Ramlow W, et al. A new procedure for the removal protein bound drugs and toxins. *ASAIO J* 1993; 39:M621-5.
- Stange J, Ramlow W, Mitzner S, et al. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin bound toxins. *Artif Organs* 1993;17:809-13.
- Mitzner S. Liver dialysis. MARS (Molecular Absorbent Recirculating System). A new blood. Del manual de procedimientos dialíticos para MARS. S/año Detoxification Method.
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Albumin dialysis using the molecular absorbent recirculating system. *Nephrology and Hypertension* 2001;10:777-83.
- Kapoor D. Molecular absorbent recirculating system: albumin dialysis-based extracorporeal liver assist device. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:S280-6.
- Stange J, Mitzner SR, Ramlow W, et al. Mass transfer of albumin bound toxins through membranes-comparison between hemofiltration and the MARS system. *ASAIO J* 1995;41:11.
- Stange J, Mitzner SR, Risler T, et al. Molecules absorbent recirculating system (MARS): clinical results of a new membrane - based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1997;23:319-30.
- Peters T. All about albumin: biochemistry, genetics and medical applications. Toronto: Academic Press Inc., 1996.
- Teraklin. Del manual de operación teórico práctico. Sistema MARS® ref: 800010, 800118, 800311, 800326. S/año
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
- Teraklin. Del manual de: Indications for MARS® therapy. S/año.
- Steiner Ch, Viertler A, Zinggrebe A. International MARS Registry
- Kjaergard LL, Liu Jianping, als-Nielsen B, et al. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. *JAMA* 2003;289:217-21.
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, 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.
- Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, et al. Improvement of multiorgan functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001;5:417-22.

17. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, et al. The molecular adsorbent recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized controlled trials, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* 2002;26:103-10.
18. Schmidt LE, Romming V, Bo L, et al. Hemodynamic changes during a single treatment with molecular absorbent recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:1034-9.
19. Parés A, Escorsell A, Cisneros L, et al. Improvement in systemic hemodynamics after albumin dialysis is associated with decrease in vasoactive agents [abstract]. *Hepatology* 2003;38(Suppl 2):6.
20. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002;20:252-61.
21. Abraham RB, Szold O, Merhav H, et al. Rapid resolution of brain edema and improvement cerebral perfusion pressure following the molecular absorbent recirculating system in acute liver failure patients. *Transplant Proc* 2001;33:2897-9.
22. Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, et al. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:709-12.
23. Jalan R, Williams R. Improvement in cerebral perfusion after MARS therapy: further clues about the pathogenesis of hepatic encephalopathy? *Liver Transpl* 2001;7:713-5.
24. Jalan R, Sen S, Steiner Ch, et al. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24-31.
25. Parés A, Deulofeu R, Cisneros L, et al. Albumin dialysis decreases aromatic amino acids and improves hepatic encephalopathy in patients with severe liver dysfunction [abstract]. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 2):6.
26. Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury; a prospective controlled study. *Hepatology* 2002;36:949-58.
27. Seige M, Kreymann B, Jeschke B, et al. Long term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. *Transpl Proc* 1999;31:1371-5.
28. Macía M, Aviles J, Navarro J, et al. Efficacy of the molecular adsorbent recirculating system for the treatment of intractable pruritus in cholestasis. *Am J Med* 2003;11:375-9.
29. Parés A, Cisneros L, Salmerón J, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System: a new procedure for relieving intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis [en prensa]. *Am J Gastroenterol*, 2004.
30. Badia X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. 2.^a ed. Barcelona: Edimac, 1999; p. 129-33.
31. Wolfhagen FHJ, Sternieri E, Hop WCJ, et al. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997;113:1264-9.
32. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:649.
33. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977;72:573-83.
34. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, et al. Screening of sub-clinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-53.
35. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271-6.
36. De Melker RA, Touw-Otten F, Jacobs HM, et al. De waarde van de Sickness Impact Profile. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134:946-8.
37. Johansson U, Andersson T, Persson A, et al. Visual evoked potential – a tool in the diagnosis of hepatic encephalopathy? *J Hepatol* 1998;2:227-33.