

MARS en el fallo hepático fulminante. La experiencia chilena

J. Poniachik Teller^a y J. Contreras Basulto^{a,b}

^aSección de Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Clínica Alemana. Santiago. Chile.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática fulminante (IHF) es una entidad aguda, catastrófica y rápidamente fatal que resulta de un daño hepático grave, en general asociado a una necrosis hepática masiva. Sin embargo, puede haber insuficiencia hepática sin necrosis hepatocelular, como es el caso del hígado graso agudo del embarazo y el síndrome de Reye, donde hay una acumulación de grasa microvesicular en los hepatocitos. Hay 3 pilares fundamentales para el diagnóstico de la IHF: *a*) un rápido inicio de la disfunción hepática, con ictericia y protrombina < 40%; *b*) aparición de encefalopatía, y *c*) ausencia de historia previa de enfermedad hepática; sin embargo, la presencia de una enfermedad hepática crónica compensada no excluye el diagnóstico de IHF. La incidencia de la IHF no es completamente conocida. En Estados Unidos se producen aproximadamente 2.000 casos de IHF al año, con una causa no identificable en el 30-50% de los casos y una mortalidad de hasta un 80% sin trasplante hepático^{1,2}. Hay varias clasificaciones con una gran heterogeneidad en el tipo de pacientes y en la progresión de la enfermedad, lo que ha llevado a buscar una clasificación que estime mejor el pronóstico y sugiera alguna etiología, como la clasificación de O'Grady et al de 1993, que define 3 subgrupos de IHF:

1. Hiperagudo: cuando el desarrollo de encefalopatía hepática aparece dentro de los primeros 7 días de iniciada la ictericia. Las etiologías más frecuentes son el acetaminofeno y el virus de la hepatitis A (VHA) y B (VHB). Este subgrupo posee una mayor frecuencia de edema cerebral y su supervivencia sin trasplante hepático es alrededor del 37%.

2. Agudo: con desarrollo de encefalopatía hepática entre los 8-28 días de iniciada la ictericia. Las causas más frecuentes son virales y farmacológicas (la mayoría idiosincrásicas). La supervivencia sin trasplante hepático es de sólo el 7-10%.

3. Subagudo: donde el desarrollo de encefalopatía se produce a las 5-26 semanas de iniciada la ictericia. La etiología más frecuente es la hepatitis no A-no E. Este subgrupo de pacientes posee una mayor frecuencia de manifestaciones de hipertensión portal y de fallo renal. La supervivencia sin trasplante hepático es de aproximadamente el 14%³.

La única terapia que ha demostrado cambiar el pronóstico de los casos más graves es el trasplante hepático^{4,5}. Sin embargo, sólo el 15% de los pacientes con IHF recibe trasplante hepático⁶, ya sea por la escasez de donantes o por la aparición rápida de contraindicaciones, como las infecciones. La IHF se presenta con una rápida evolución a la disfunción orgánica múltiple con una encefalopatía hepática progresiva y la aparición de edema cerebral, alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal aguda, compromiso hemodinámico e infecciones⁷. Se produce un estado de circulación hiperdinámica con una disminución de la resistencia vascular sistémica, un aumento del gasto cardíaco y un incremento del transporte y el consumo de oxígeno tisular⁸. Estas alteraciones hemodinámicas pueden explicarse por la acumulación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico u otras que circulan unidas a la albúmina y que en IHF no logran ser depuradas por el hígado⁸.

La escasez de donantes cadáveres en todo el mundo ha obligado a buscar nuevas terapias de reemplazo de la función hepática para apoyar a los pacientes con IHF, mientras el hígado recupera su función de síntesis y detoxificadora (puente para la recuperación) o aparece un órgano donante (puente para el trasplante).

Desde la década de 1960 se han usado numerosas terapias de apoyo para mejorar la supervivencia de la IHF, como la hemodiálisis, la plasmaférésis, la hemoperfusión y la

Correspondencia: Dr. J. Poniachik Teller.

Sección de Gastroenterología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico. Universidad de Chile.

Santos Dumont, 999. Independencia. Santiago. Chile.

Correo electrónico: jponiach@ns.hospital.uchile.cl

TABLA I. Criterios para el transplante hepático en la insuficiencia hepática fulminante

1. Criterios del King's College:
IHF por acetaminofeno:
pH arterial < 7,3 o presencia de las siguientes 3 variables:
Protrombina > 100 s (INR > 6,5)
Creatinina sérica > 3,4 mg/dl
Encefalopatía grado III a IV
IHF por otra causa:
Protrombina > 100 s (INR > 6,5) o al menos 3 de las siguientes variables:
Edad < 10 o > 40 años
Ictericia > 7 días antes de la encefalopatía
Bilirrubina > 17,6 mg/dl
Protrombina > 50 s (INR > 3,5)
Etiología no A o E, o reacción idiosincrásica a fármacos
2. Criterios de Clichy
Encefalopatía hepática
Factor V: < 20% en pacientes < 30 años
< 30% en pacientes > 30 años

exanguinotransfusión, que han tenido resultados limitados en el tiempo, lográndose con alguna de éstas la corrección parcial de algunos parámetros de laboratorio y clínicos, como la encefalopatía hepática, con escaso impacto en la supervivencia⁹. Además, estas terapias pueden presentar serios efectos adversos, por lo que nunca se han utilizado como tratamiento de consenso establecido. Durante la década pasada comenzaron a desarrollarse otros sistemas de depuración hepática extracorpóreos biológicos y no biológicos. Los primeros poseen un componente celular de hepatocitos animales o humanos, junto con el sistema de filtro depurador de toxinas. Dentro del segundo grupo de sistemas no biológicos de depuración extrahepática están los que se basan en la depuración de moléculas hidrosolubles y también de las unidas a la albúmina. Dentro de éstos se desarrolló el sistema de recirculación de adsorbentes moleculares o MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), que está disponible comercialmente desde 1999¹⁰ y es en la actualidad el más utilizado.

SISTEMA MARS

El sistema de diálisis con albúmina MARS es una técnica de hemodiafiltración extracorpórea que utiliza un dializado de albúmina que facilita la remoción de moléculas unidas a la albúmina y también de moléculas hidrosolubles¹⁰. Utiliza un acceso veno-venoso por catéter y una máquina de diálisis convencional que propulsa la sangre hacia un filtro de alto flujo impermeable a la albúmina (MARS flux; Teraklin AG) y un monitor extra (MARS monitor; Teraklin AG, Rostock, Alemania) que propulsa el circuito cerrado de albúmina (600 ml de albúmina al 20%), que pasa por el circuito de dializado del filtro sanguíneo y se regenera primero pasando por un filtro de diálisis contra un dializado de bicarbonato (impulsado por la máquina de diálisis convencional) y atraviesa una columna con resina de intercambio aniónico y luego otra columna de carbón activado¹¹.

Las moléculas que pueden ser filtradas por este sistema y que no son depuradas por el hígado en la IHF son principalmente el amonio, la bilirrubina, los ácidos biliares, los

aminoácidos aromáticos, los ácidos grasos de cadena intermedia y corta, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros^{10,11}.

El sistema MARS puede utilizarse de forma continua o en sesiones intermitentes de 6 a 12 h cada una. Sin embargo, pueden efectuarse sesiones más prolongadas de 12 a 24 h, sobre todo cuando se usa hemodiálisis continua. En nuestra experiencia es posible lograr también una buena depuración de bilirrubina en sesiones que se prolongan más de 12 h, a pesar de que la recomendación del fabricante, cuando se opta por un tratamiento intermitente, es usar sesiones de 6 a 8 h de duración.

DIÁLISIS CON ALBÚMINA MARS EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE

La diálisis con albúmina MARS se ha utilizado principalmente en descompensación aguda de pacientes cirróticos, incluyendo el síndrome hepatorenal¹²⁻¹⁴, la hepatitis alcohólica¹⁵, la disfunción primaria del injerto posttrasplante hepático y la insuficiencia hepática posthepatectomía¹⁶. Otros usos han sido el prurito refractario, las enfermedades colestásicas y las intoxicaciones por fármacos u hongos venenosos. La diálisis con albúmina MARS ha demostrado un beneficio evidente en la mejoría de la encefalopatía hepática, la hipertensión intracranal y en los parámetros hemodinámicos¹⁷.

Aproximadamente el 25% de los casos tratados con terapia MARS son por IHF. Este sistema depurador ha demostrado mejorar algunos parámetros clínicos, como la encefalopatía hepática y la insuficiencia renal funcional, que es muy frecuente en la IHF, además de algunos parámetros bioquímicos como la bilirrubina, el amonio plasmático, la creatinina y el nitrógeno ureico¹⁸. También se ha comunicado una mejoría del estado hiperdinámico que se produce en IHF al aumentar la resistencia vascular sistémica y disminuir el gasto cardíaco, el transporte y el consumo de oxígeno tisular⁸. Por tanto, este sistema depurador podría ser capaz de sostener parcialmente la función detoxificadora hepática y, en teoría, evitar o retrasar la aparición de una encefalopatía hepática grave con edema cerebral, así como de las otras complicaciones que confieren a la IHF un mal pronóstico.

El beneficio de la terapia MARS entonces ha sido sugerido en la espera de la recuperación espontánea de la función hepática o como puente para el trasplante hepático^{15,19-21}. También se han publicado estudios con series de casos que sugieren su beneficio para prolongar la supervivencia previa al trasplante, o la mejoría de algunos pacientes que no necesitaron posteriormente trasplante hepático^{19,21}. Sin embargo, el beneficio real en la supervivencia de estos pacientes aún está sujeto a controversia²². No hay estudios controlados que demuestren la disminución de la mortalidad en pacientes con IHF²³. Los trabajos presentados y/o publicados son de series pequeñas y no controladas, que no han demostrado un aumento de la supervivencia. Sin embargo, se sugiere que, al compararlos con series previas, hay una tendencia a un mejor pronóstico de la IHF. Así, en una publicación en Italia sobre 9 pa-

TABLA II. Características clínicas y evolución de 4 pacientes en que se utilizó el sistema MARS

Casos	Edad/sexo	Etiología	Bilirrubina mg/dl Pre-MARS Post-MARS	Encefalopatía Pre-MARS y post-MARS	N.º sesiones/horas	Trasplante/días post-MARS	Supervivencia
1	23/M	VHA	28-23	IV-III	2/9 h	Sí/3	Viva
2	21/M	Enfermedad de Wilson	60-37	III-III	2/12	Sí/4	Viva
3	61/M	Farmacológica	34-22	III-III	1/13	Sí/2	Viva
4	35/M	Autoinmune	39-28	III-III	1/10	Sí/6	Viva

M: mujer; VHA: virus de la hepatitis A.

cientes se describe una mejoría en la bilirrubina, el amonio y la encefalopatía; 3 pacientes sobreviven sin necesidad de trasplante, en 6 casos se realiza un trasplante hepático y 2 de ellos fallecen¹⁹. Otra comunicación en Helsinki de 26 pacientes con IHF indica que 20/26 (77%) sobrevivieron, 11 sin necesidad de trasplante hepático, con una mejoría importante de la encefalopatía y la hemodinamia luego del uso de MARS²⁴. En reuniones de consenso se ha planteado que en IHF, la terapia MARS sea utilizada en casos que cumplan los criterios del King's College London o Clichy (tabla I)^{1,5}, cuando la bilirrubina sea > 10 mg/dl y la encefalopatía hepática es ≥ grado 2, o ante la presencia de hipertensión intracranal o síndrome hepatorrenal de tipo I, como puente al trasplante hepático.

El registro internacional de MARS muestra que para IHF se ha tratado a 124 pacientes adultos con una edad promedio de $41,1 \pm 16,9$ años, un 50% varón, con una supervivencia de 77 pacientes (62,1%); de éstos, 25 pacientes (32,5%) fueron trasplantados y en 11 de ellos (14,3%), en la opinión del equipo tratante, se evitó el trasplante por el uso del MARS; el número de sesiones promedio de MARS fue de $3,1 \pm 2,1$.

Además, se han publicado casos de terapia MARS en IHF por enfermedad de Wilson, intoxicaciones por *Amanita phalloides* e intoxicaciones por acetaminofeno, donde el sistema MARS podría presentar ventajas adicionales como depurador de las sustancias tóxicas involucradas²⁵. Es necesario realizar una mayor cantidad de estudios controlados, con un mayor número de pacientes, para establecer el verdadero papel de la terapia MARS en la insuficiencia hepática fulminante, pero la evidencia inicial hace pensar que podría ser una herramienta terapéutica promisoria.

EXPERIENCIA CON LA TERAPIA MARS EN CHILE

En el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, en Santiago de Chile, se han realizado los primeros tratamientos con diálisis con albúmina MARS en nuestro país, con un total de 9 pacientes tratados: 4 pacientes con IHF, 3 pacientes cirróticos con descompensación aguda sobre crónica, uno con disfunción hepática séptica y uno portador de trasplante hepático con disfunción tardía del injerto. Los 4 casos de IHF fueron trasplantados con éxito y lograron sobrevivir; en ellos se realizó con anterioridad al trasplante un promedio de 1,5 sesiones (rango, 1-2) por cada paciente de terapia MARS, de aproximadamente 9-13 h de duración cada una. Se observó una disminución

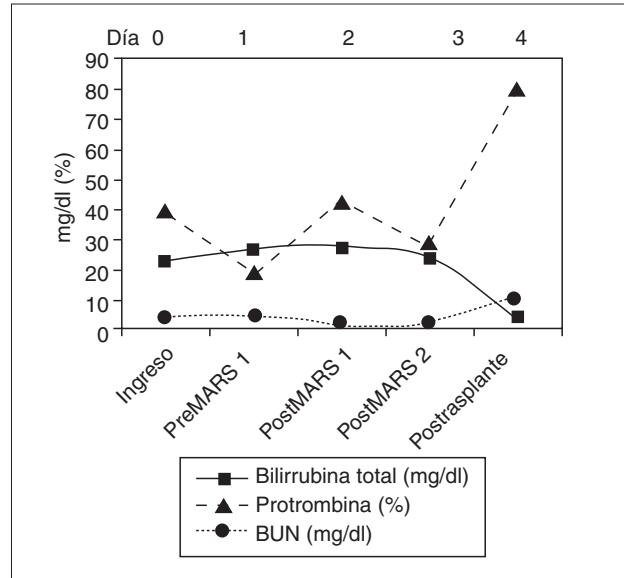


Fig. 1. Evolución de bilirrubina, protrombina y nitrógeno ureico (BUN) del paciente 1, antes y después del uso del MARS.

de la bilirrubina, la creatinina, el nitrógeno ureico y una tendencia a la ausencia de progresión de la encefalopatía hepática. La aparición del órgano donante fue rápida en 3 pacientes (menos de 48 h) y sólo una enferma fue transplantada al sexto día de la activación en la lista de urgencia para trasplante (tabla II). Es posible que se pueda observar un mayor beneficio cuando se utilice la terapia MARS durante períodos más prolongados, cuando haya contraindicación para el trasplante o no aparezca el órgano donante rápidamente.

A continuación detallaremos un breve resumen de nuestros 3 primeros casos.

Caso clínico 1

Mujer de 23 años con compromiso del estado general (CEG), ictericia, coluria y acolia. Diagnóstico de hepatitis aguda por virus A. En la cuarta semana de evolución la paciente fue hospitalizada por ictericia, descenso de la protrombina (PT) y aparición de encefalopatía hepática. Los exámenes mostraron: bilirrubina total (BT) de 22 mg/dl, bilirrubina directa (BD) de 15 mg/dl, aminotransferasa pirúvica (GPT) de 1.534 U/l, aminotransferasa oxaloacética (GOT) de 1.065 U/l, fosfatasa alcalina (FA) de 171 U/l, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) de 24 U/l, PT del 38%, creatinina (CR) de 0,94 mg/dl y nitrógeno ureico (BUN) de 4 mg/dl. Evolucionó a una encefalopatía de grado 4. Se inició control de presión intracranal (PIC) (subdural), que fue siempre normal. Se inició diálisis con albúmina MARS, completando un total de 18 h en 2 sesiones. Hubo una mejoría de la encefalopatía hasta grado 2-3 y un descenso en la BT de 28 a 23 mg/dl (fig. 1). Apareció insuficiencia renal oligoanúrica. La paciente recibió un trasplante hepático de donante cadáver

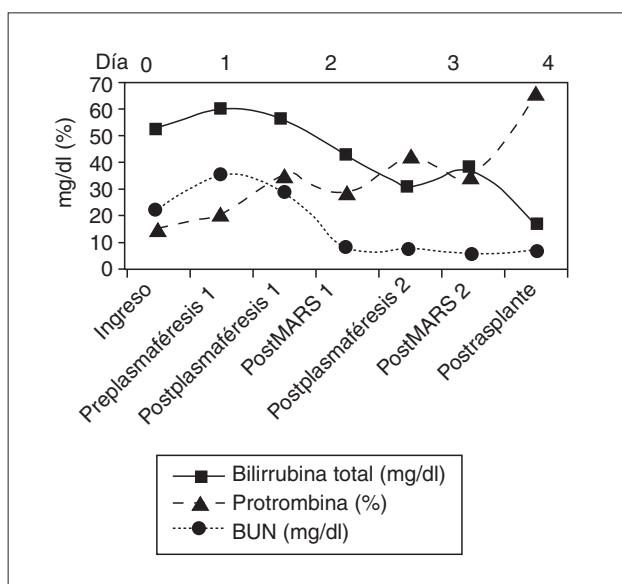


Fig. 2. Evolución de bilirrubina, protrombina y nitrógeno ureico (BUN) del paciente 2, antes y después del uso del MARS.

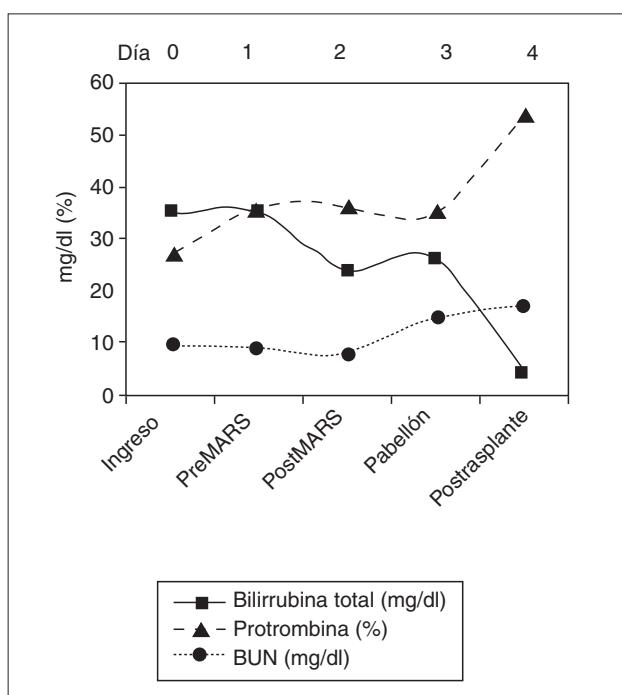


Fig. 3. Evolución de bilirrubina, protrombina y nitrógeno ureico (BUN) del paciente 3, antes y después del uso del MARS.

al tercer día del ingreso. Evolucionó con recuperación de la función renal y de la encefalopatía.

Caso clínico 2

Mujer de 21 años sin antecedentes mórbidos, con CEG, ictericia y dolor abdominal. Cuatro semanas después apareció encefalopatía hepática de grado 1. Los exámenes de ingreso fueron: hematocrito del 20%, reticulocitos del 3.5%, BT de 52 mg/dl, BD de 30 mg/dl, GPT de 43 U/l, GOT de 101 U/l, FA de 12 U/l, GGT de 173 U/l, PT del 18%, CR de 1.1 mg/dl y BUN de 22 mg/dl. Ante la sospecha clínica de una enfermedad

de Wilson se solicitó cupremia, que fue de 169 µg/dl (valor normal [VN] de 80-155 µg/dl), cupurria de 378 µg/24 h (VN de 70-140 µg/24 h) y ceruloplasmina de 6,9 mg/dl (VN de 25-63 mg/dl). La paciente evolucionó con encefalopatía hepática progresiva llegando a grado 3, hemólisis e insuficiencia renal aguda no oligúrica. Se inició manejo combinado con sesiones de plasmáferesis (2 sesiones) y de diálisis con albúmina MARS (2 sesiones de 12 h cada una) de forma alterna, en un período de 72 h. Con ello se logró un descenso en los valores de bilirrubina total de 59,8 a 37 mg/dl, pero tras la segunda sesión de plasmáferesis se observó un leve ascenso de los valores de bilirrubina total desde 31 hasta 37 mg/dl (fig. 2); con respecto a parámetros clínicos, se mantuvo el grado de encefalopatía. Se realizó con éxito un trasplante hepático de donante cadáver al cuarto día del ingreso.

Caso clínico 3

Mujer de 61 años en tratamiento con nitrofurantoina. Inició un cuadro de CEG e ictericia y fue diagnosticada de hepatitis aguda de posible causa farmacológica. A las 2 semanas apareció fiebre y encefalopatía hepática rápidamente progresiva hasta llegar a grado 3. Los exámenes de ingreso mostraron BT de 34,6 mg/dl, BD de 24,4 mg/dl, GPT de 1.128 U/l, GOT de 1.044 U/l, FA de 144 U/l, GGT de 50 U/l, PT del 27%, CR de 1,3 mg/dl y BUN de 8 mg/dl. Se instaló diálisis con albúmina MARS durante 13 h, observándose un descenso de BT de 34 a 22 mg/dl (fig. 3). Se constató el mantenimiento del grado de encefalopatía hepática y la aparición de insuficiencia renal aguda oligúrica. Se realizó un trasplante hepático de donante cadáver al segundo día del ingreso. Evolucionó sin complicaciones, siendo dada de alta al décimo día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poniachik J, Quera R, Lui A. Insuficiencia hepática fulminante. Rev Med Chile 2002;130:691-8.
2. Lee W. Acute liver failure. N Engl J Med 1993;329:1862-72.
3. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993;342:373-5.
4. Neuberger J. Liver transplantation. J Hepatol 2000;32(Suppl 1):198-207.
5. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-45.
6. Bañares R, Catalina MV. Indications and therapeutic possibilities of albumin dialysis (MARS). Rev Esp Enferm Dig 2003; 95:876-89.
7. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. Hepatology 1990;11:49-53.
8. 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.
9. Parés A. Sistemas artificiales no biológicos de soporte hepático. Gastroenterol Hepatol 2002;25(Supl 1):43-7.
10. Mitzner S, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R. Albumin dialysis using the molecular recirculating system. Curr Opin Nephrol Hyp 2001;10:777-83.
11. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. J Am Soc Nephrol 2001;12 (Suppl 17): S75-82.
12. 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.
13. Kapoor D, Williams R, Jalan R. MARS: a new treatment for hepatorenal failure. Molecular adsorbent and recirculating system. Gastroenterology 2000;119:1799-800.
14. 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.

15. Jalan R, Sen S, 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.
16. Kellersmann R, Gassel H-J, Bühler C, Thiede A, Timmermann W. Application of molecular adsorbent recirculating system in patients with severe liver failure after hepatic resection or transplantation: initial single-centre experiences. *Liver* 2002;22 (Suppl 2):56-8.
17. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:1034-9.
18. 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(Suppl 2):20-5.
19. Novelli G, Rossi M, Pregostini R, Poli L, Novelli L, Berlococ P, et al. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 2002;22 (Suppl 2):43-7.
20. Felldin M, Friman S, Olausson M, Backman L, Castedal M, Larsson B, et al. Liver dialysis using MARS in acute hepatic failure. Promising results in a pilot setting. *Lakartidningen* 2003; 100:3836-8.
21. Felldin M, Friman S, Backman L, Siewert-Delle A, Henriksson BA, Larsson B, et al. Treatment with the MARS in patients with acute liver failure. *Transplant Proc* 2003;35:822-3.
22. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003;289: 217-22.
23. Liu J, Gluud L, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003628.
24. Isoniemi H. Current indications for albumin dialysis: acute hepatic failure. En: 4th International Symposium on albumin dialysis in liver disease. Rostock-Warnemunde: University of Rostock, 2002; p. 21-2.
25. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett G, Olausson M. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002;8: 962-7.