

MARS y el tratamiento de la encefalopatía hepática

A.T. Blei

División de Hepatología y Departamento de Medicina. Northwestern University Feinberg School of Medicine. Chicago. Estados Unidos.

La búsqueda de un sistema extracorpóreo que permita suplir la función hepática cubre varias décadas de intentos fallidos. Esta experiencia refleja la complejidad de la insuficiencia hepática, donde numerosas variables, como la presencia de la hipertensión portal, complican el objetivo terapéutico. No es extraño, por tanto, que la encefalopatía hepática haya sido un síntoma mensurable para explorar el efecto beneficioso de dichos sistemas. En su versión más simple, el paciente se halla en coma hepático, es conectado a un sistema extracorpóreo y en pocas horas se despierta con un sensorio normal. Hemos tenido la oportunidad de participar recientemente en un estudio clínico multicéntrico controlado del uso de MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*) para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Aunque los datos del estudio aún se hallan bajo análisis, ciertas observaciones son útiles para entender el potencial de este sistema extracorpóreo para el tratamiento de la insuficiencia hepática.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA GRAVE

Para ingresar en el estudio, los pacientes con cirrosis se debían hallar en estados avanzados de encefalopatía, en grados III y IV de la clasificación de West Haven¹. En general, la mayoría de los pacientes con encefalopatía hepática acuden al hospital a raíz de un factor precipitante (hemorragia digestiva, uremia, uso de sedantes) que aumenta la sobrecarga de toxinas que llegan al cerebro. Así, la remoción del factor precipitante es un aspecto crítico del tratamiento y puede por sí solo mejorar el cuadro clínico sin necesidad de medidas adicionales. Pues bien, en el estudio multicéntrico mencionado, los pacientes que mejo-

raban del cuadro neurológico de manera precoz con tratamiento estándar (en las primeras 24 h) no eran incluidos en el estudio. Por tanto, la mayoría de los pacientes aleatorizados presentaba encefalopatía hepática grave en el contexto de una insuficiencia hepática.

Este complejo cuadro clínico también se ha denominado *acute-on-chronic liver failure*². Aunque la definición de éste no ha sido firmemente establecida, los pacientes se presentan con grados variables de ictericia, coagulopatía, encefalopatía hepática, insuficiencia renal e hipotensión arterial. Este cuadro se desarrolla en el contexto de 3 factores precipitantes principales: infección, hemorragia digestiva y toxicidad hepática por fármacos. Un estudio reciente sugiere, asimismo, la presencia de disfunción miocárdica³. El síndrome tiene una alta mortalidad y requiere la atención del paciente en una unidad de cuidados intensivos especializada.

El estudio de MARS para el tratamiento de la encefalopatía hepática era aleatorio, con la mitad de los pacientes en tratamiento tradicional frente a la otra mitad, que recibía MARS más el tratamiento tradicional. Uno de los criterios de exclusión del estudio era el uso de medidas de soporte de la función renal con tratamiento extracorpóreo (generalmente hemofiltración continua veno-venosa). Muchos pacientes con encefalopatía grave debieron ser excluidos debido a la frecuente combinación de insuficiencia renal con el cuadro neurológico. Por ende, nuestro estudio refleja a un subgrupo de pacientes con el síndrome de «insuficiencia aguda-sobre-crónica» de una gravedad algo menor a la del cuadro clínico completo, que es en realidad un cuadro de fallo multiorgánico.

Tradicionalmente, los estudios de sistemas artificiales/bioartificiales se han llevado a cabo en pacientes con insuficiencia hepática aguda (fulminante). Desde el punto de vista de diseño de un estudio que evalúe sus beneficios, la disponibilidad del trasplante hepático de urgencia complica la interpretación de los resultados en este grupo de enfermos. Tal ha sido la experiencia reciente con un sistema bioartificial en el que se han utilizado hepatocitos de cerdo encapsulados, donde la mayoría de los enfermos fueron trasplantados⁴. Por otra parte, el diseño de estudios

Supported by a Merit Review from the Veterans Administration Research Service and the Stephen B. Tips Memorial Fund at Northwestern Memorial Hospital. Dr. Blei has received research funds from Teraklin, Inc, for the performance of a clinical trial of MARS.

Correspondencia: Dr. A.T. Blei.
Northwestern University Feinberg School of Medicine.
303 E Chicago Avenue. Searle 10-573. Chicago, IL 60611. EE.UU.
Correo electrónico: a-blei@northwestern.edu

centrados en pacientes con cirrosis y descompensación aguda presenta el problema de la complejidad del cuadro clínico. Estos estudios clínicos son los más complejos de la hepatología. Por otro lado, con el gran número de pacientes que actualmente padece una enfermedad hepática crónica, nunca ha sido mayor la necesidad de un sistema de soporte temporal.

GRADOS DE ENCEFALOPATÍA

El paciente debía mejorar 2 grados de encefalopatía para que el tratamiento fuera considerado un éxito. Mientras que el diagnóstico de estupor y coma (grados III y IV) es relativamente fácil de hacer, definir con precisión los grados I y II de la encefalopatía es más complejo. El «PSE index», utilizado durante muchos años en ensayos clínicos en esta área, no es un instrumento útil y su uso no ha sido recomendado en una reunión de consenso⁵. El índice utiliza el estado mental, el electroencefalograma y el test de conexión numérica, variables que no son independientes. Se utiliza un multiplicador arbitrario para el grado de alteración mental, el test de conexión numérica no es corregido de acuerdo con la edad del paciente, y el valor predictivo positivo del amoníaco arterial es escaso.

Para el estudio, desarrollamos un sistema en el que criterios objetivos permitían la definición del estadio I o II. Esto incluye elementos del examen clínico y otros evaluados con pruebas psicométricas simples de efectuar. La validación independiente de estos criterios ha de requerir estudios adicionales. Asimismo, comparamos los criterios de West Haven con la escala Glasgow para el coma, una escala desarrollada para pacientes con traumatismo craneal pero muy simple de obtener. Los pacientes con encefalopatía de grado III y IV presentan un amplio rango de valores en la escala Glasgow (3 a 15 puntos), sugiriendo que esta escala es más útil en grados de encefalopatía grave.

Otro intento de calcular numéricamente el estadio de encefalopatía ha sido el *Clinical PSE score* utilizado en un estudio europeo multicéntrico del uso de flumazenil en la encefalopatía portosistémica⁶. Se asignaron valores numéricos a alteraciones clínicas y la suma de dichos valores asignaba a los pacientes a un estadio. Todos estos intentos de cuantificación del grado de encefalopatía deberán ser validados prospectivamente en futuros estudios. Entre tanto, una combinación de los criterios de West Haven y la escala de Glasgow permiten valorar al paciente con relativa precisión.

MARS EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Estudios clínicos no controlados sugieren que la aplicación del sistema MARS mejora la encefalopatía hepática. Estos beneficios ocurrían después de 2 o 3 sesiones en pacientes con hepatitis alcohólica grave⁷ o insuficiencia hepática aguda⁸. Cabe señalar, sin embargo, que en un metaanálisis publicado recientemente por Gluud sobre tratamiento extracorpóreo de la encefalopatía hepática⁹, los beneficios de dicho tratamiento se extendían a todas

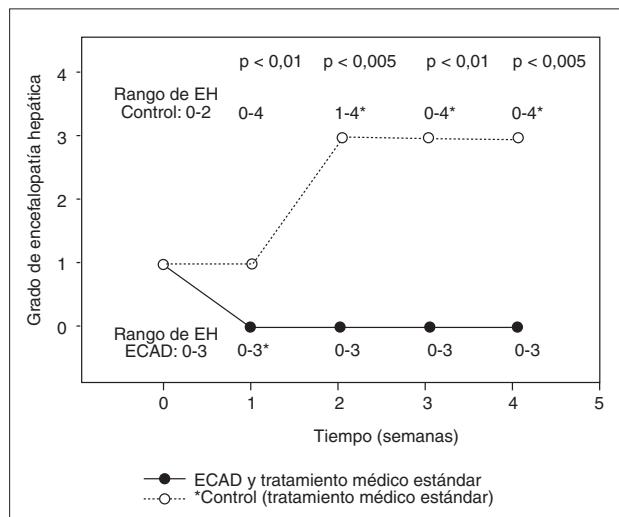


Fig. 1. En un estudio controlado de MARS en pacientes con cirrosis y lesión hepática aguda, la evolución de la encefalopatía hepática (EH) en pacientes tratados con diálisis con albúmina (ECAD) fue significativamente mejor durante las semanas 1-4 que en pacientes tratados con tratamiento convencional (control). Reproducida con autorización de Heeman et al.¹⁰.

las modalidades terapéuticas. O sea, el uso de un sistema extracorpóreo, no importan sus características, resulta en la mejoría del cuadro neurológico en pacientes con cirrosis. Dichos beneficios no se extendían a la capacidad de dichos sistemas de mejorar la supervivencia de los enfermos.

En un estudio clínico controlado de MARS en pacientes con cirrosis y lesión hepática superpuesta¹⁰, 24 pacientes fueron asignados a 2 grupos: tratamiento convencional frente a tratamiento convencional más diálisis con albúmina. La mayoría de los enfermos (66%) padecía de una hepatitis alcohólica. El tratamiento de diálisis consistió hasta en 10 sesiones en el lapso de 2 semanas. El seguimiento total fue de un mes. El nivel de encefalopatía, utilizando la escala de West Haven, era de grado 1 en ambos grupos al inicio del tratamiento. En ambos grupos se produjo una clara diferencia en el curso de la encefalopatía (fig. 1), empeorando en el tratamiento convencional y mejorando en el grupo tratado con MARS. Asimismo, hubo una mejoría en la supervivencia de los pacientes, 11/12 en MARS frente a 6/11 en tratamiento convencional, una mejoría que fue marginalmente significativa.

Se necesitan nuevos estudios para confirmar este efecto beneficioso. Quizás la conclusión principal de toda esta experiencia es la necesidad de definir muy precisamente el tratamiento convencional. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia hepática pueden requerir intubación respiratoria y precisar períodos de sedación. La infección puede no ser manifiesta en las primeras 24 h del curso clínico. La presencia de vasodilatación grave con hipotensión dificulta el uso de un sistema extracorpóreo. El uso de esteroides o pentoxifilina para el tratamiento de la hepatitis alcohólica debe ser precisado.

Pero es la insuficiencia renal la que presenta mayores problemas en el diseño e interpretación de los estudios.

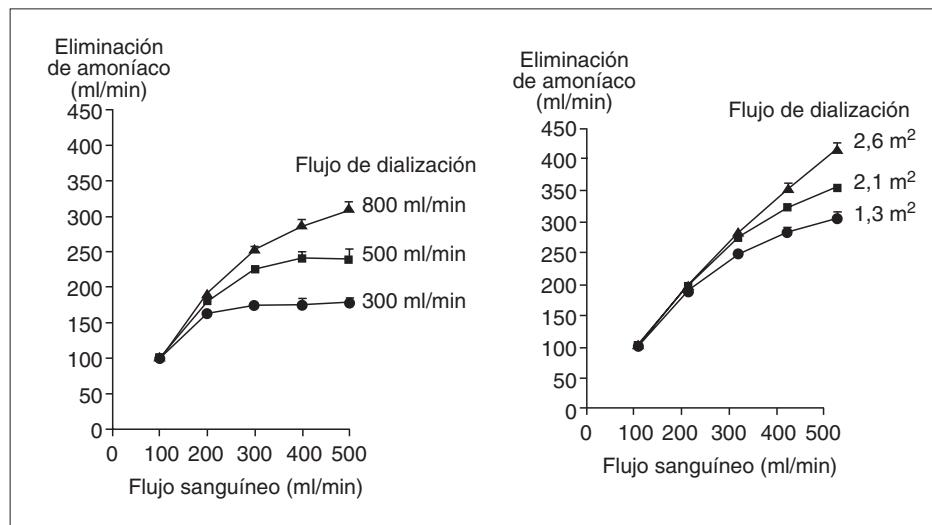


Fig. 2. En un sistema *in vitro*, la eliminación del amoníaco aumenta con el flujo sanguíneo y la contracorriente del dializado (izquierda), así como con una mayor área de superficie del dializador. Reproducido con autorización de Córdoba et al¹⁵.

La diálisis convencional en pacientes con insuficiencia renal se asocia con cambios del sensorio¹¹. La acumulación de osmolitos orgánicos en el cerebro en las enfermedades metabólicas crónicas favorece movimientos de agua hacia el tejido nervioso durante los cambios de volumen experimentados durante la diálisis. Tales cambios han sido comunicados, asimismo, al aplicar la diálisis convencional en la insuficiencia hepática aguda¹². Por ende, el estudio ideal de MARS es aquel en el que se compara dicha técnica con la diálisis convencional. Este estudio ha de requerir un esfuerzo especial para convencer a un comité de ética, siempre y cuando se hayan procurado los fondos para ejecutarlo.

POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE MARS EN LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La patogenia de la encefalopatía hepática continúa siendo objeto de estudios en humanos, complementados con estudios en modelos experimentales en vista de las dificultades para estudiar la neuroquímica del cerebro. Remitimos al lector a revisiones recientes sobre el tema^{13,14}. Los hepatólogos tienden a extraer conclusiones sobre la función de las toxinas basada en análisis de muestras de sangre. Sin embargo, la complejidad de la expresión clínica de la encefalopatía hepática se debe a la generación de alteraciones intracerebrales de la neurotransmisión. Dichas alteraciones están basadas en cambios en los astrocitos que impactan el tráfico entre esta célula y neuronas y la célula endotelial vascular. La presencia de estrés oxidativo y nitrosativo en el cerebro es un área de interés creciente¹⁴. Se puede concluir que el estudio de la sangre no es la mejor ventana para el estudio del cerebro.

MARS elimina sustancias plasmáticas unidas a la albúmina, así como compuestos hidrosolubles, siguiendo los principios de la diálisis tradicional. La complejidad de la molécula de albúmina es tal que varios sitios de unión de distintas moléculas se hallan afectados en la insuficiencia hepática. Cabe recordar que los niveles disminuidos de

albúmina en estos enfermos pueden aumentar el valor libre circulante de dichas sustancias. Pasemos revista a algunos candidatos y los efectos potenciales del MARS sobre su eliminación:

– El *amoníaco* ocupa un lugar central en la patogenia de la encefalopatía hepática. Su remoción por medio de diálisis no requiere la presencia de albúmina en el líquido dialítico y ocurre a través de un rápido equilibrio entre el compartimiento sanguíneo y el dialítico. Por lo tanto, 3 variables favorecen la extracción de amoníaco: el flujo sanguíneo (tasa de perfusión del sistema extracorpóreo), la superficie de diálisis y la velocidad de contracorriente del sistema dialítico. En un estudio *in vitro* pudimos establecer parámetros ideales para la remoción del amoníaco¹⁵ (fig. 2). En ese sentido, la tasa de perfusión extracorpórea de MARS (alrededor de 150-200 ml/min) no es la ideal, ya que ésta se debería aproximar a los valores de flujo hepático, > 1.000 ml/min. Estas tasas son posibles en diálisis convencionales, pero no se han intentado con MARS. De todas maneras, en una revisión reciente¹⁶, Mitzner menciona estudios donde los valores plasmáticos de amoníaco fueron medidos antes y después del tratamiento, observándose en la mayoría de los casos una reducción de valores.

– El *triptófano* es el único aminoácido transportado por la albúmina. Una vez en el cerebro, el triptófano es convertido en serotonina, con alteraciones de la neurotransmisión serotoninérgica descritas en estudios experimentales¹⁷. Curiosamente, antagonistas de receptores S2, como la ketanserina, causaron una mayor incidencia de encefalopatía en un estudio controlado¹⁸. La serotonina es metabolizada en la glándula pineal para formar melatonina. Se han descrito marcadas alteraciones del ritmo de melatonina en pacientes con cirrosis¹⁹, lo que sugiere que la función patogénica principal del triptófano se halla en los cambios del ritmo de sueño-vigilia. MARS reduce significativamente los valores plasmáticos de triptófano¹⁶.

– El manganeso se acumula en pacientes con insuficiencia hepática a raíz de la reducción de su excreción biliar y

el efecto de las colaterales portosistémicas²⁰. El manganeso se deposita conspicuamente en los ganglios basales, donde un putamen hiperresonante es una observación clásica en la resonancia magnética. Los pacientes con cirrosis, en especial en clase de Child B y C, presentan alteraciones extrapiramidales consistentes con un diagnóstico de parkinsonismo. No hemos podido encontrar estudios que examinen la remoción de manganeso por MARS. Pero, por analogía, ya que el sitio de unión de manganeso con la albúmina es compartido con otros metales, el cobre es removido eficientemente con diálisis de albúmina. En pacientes con enfermedad de Wilson descompensada, MARS ha sido utilizado para remover el exceso de cobre²¹.

El interés en el papel de las *benzodiacepinas endógenas* ha disminuido en vista de las dificultades para precisar la naturaleza de dichas «endocepinas». Durante muchos años, la teoría de la activación del sistema GABA-érgico dominaba la investigación en esta área. Estudios recientes sugieren que dicha activación es debida, asimismo, a un efecto del amoníaco sobre receptores periféricos de la benzodiacepina²². La experiencia clínica con el antagonista de las benzodiacepinas, el flumazenil, aunque positiva²³, no ha sido convincente. Desde el punto de vista de la diálisis con albúmina, la remoción del diazepam es efectiva, ya que es una sustancia que se transporta en sangre altamente unida a la albúmina.

En los últimos años, se ha demostrado el papel crítico de la *infección bacteriana* en el agravamiento de la encefalopatía hepática en un amplio espectro de manifestaciones clínicas²⁴. Los mecanismos por los que la infección agrava la encefalopatía son complejos, e incluyen efectos directos de citocinas sobre receptores en el endotelio vascular cerebral, activación periférica de señales transmitidas al cerebro por vías nerviosas, así como entrada de citocinas al tejido nervioso a través de estructuras que carecen de una barrera hematoencefálica (órgano circunventricular). Las citocinas implicadas, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1-β e interleucina-6, no circulan en sangre unidas a la albúmina. Sin embargo, un estudio reciente comparó en un sistema *in vitro* la remoción de citocinas por vía de hemofiltración convencional frente a la diálisis con albúmina²⁵. Sorprendentemente, las citocinas eran removidas con más efectividad por la diálisis con albúmina. El mecanismo de esta efectividad no se ha elucidado.

Las *alteraciones hemodinámicas* son conspicuas en pacientes con insuficiencia hepática. La vasodilatación periférica se asocia con vasoconstricción renal, un mecanismo central en la patogenia del síndrome hepatorenal. En un estudio en pacientes con cirrosis y ascitis, la vasoconstricción renal se correlacionaba estrechamente con parámetros similares en la circulación cerebral²⁶. Por ende, la reducción del flujo cerebral en la insuficiencia hepática es posible que contribuya al cuadro de encefalopatía hepática. MARS mejora el cuadro de vasodilatación periférica²⁷ en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática aguda. El flujo cerebral aumenta en pacientes con hepatitis fulminante tratados con diálisis con albúmina²⁸. La remo-

ción de nitrosoalbúmina, un mecanismo de transporte del óxido nítrico unido a la albúmina, ha sido propuesto como el mecanismo subyacente a la mejora de la resistencia vascular periférica. Es ésta una hipótesis de gran interés y es sujeto de estudios adicionales.

CONCLUSIÓN

Dentro de unos meses, el análisis del estudio clínico controlado de MARS en la encefalopatía hepática ha de ser completado. Es predecible que se precisarán más estudios para demostrar de forma convincente el beneficio de esta técnica en pacientes con insuficiencia hepática²⁹. Una lección importante, aprendida de nuestra experiencia, es la importancia de reglamentar de forma precisa el tratamiento convencional. Con las numerosas complicaciones que presentan estos enfermos, es necesario controlar factores diversos como la sedación, el tratamiento antibiótico y el manejo hidroelectrolítico. Efectos beneficiosos del MARS sobre la encefalopatía hepática traen consigo nuevas perspectivas en el estudio de la patogenia de este complejo pero fascinante problema clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Conn HO. Assessment of mental state. En: Conn HO, Lieberthal MM, editors. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979; p.169-88.
- Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiology basis of acute-on-chronic liver failure. Liver 2002;22(Suppl):5-13.
- Ruiz del Árbol L, Urman J, Fernández J. Systemic, renal and hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2003;38:1210-8.
- Demetriou A, Brown R, Busuttil RW, Fair J, McGuire B, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multi-center, controlled trial of the HepatAssist system in treating acute liver failure [in press]. Ann Surg, 2004.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tartar R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification. Hepatology 2002;35:716-21.
- Gyr K, Meier R, Haussler J, Bouletrau P, Fleig WE, Holstege A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double blind, randomized, placebo controlled multicentre study. Gut 1996;39:319-24.
- Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 2003;38:24-31.
- Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Novelli L, Berloco P, et al. MARS experience in 34 cases of acute liver failure. Liver 2002;22(Suppl):43-7.
- Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bio-artificial support systems for acute and acute-on-chronic failure: a systematic review. JAMA 2003;289:217-22.
- Heeman 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.
- Fraser CL, Arief AI. Metabolic encephalopathy as a complication of renal failure: mechanisms and mediators. New Horiz 1994;2:518-26.
- Schiødt FV, Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS. Cerebral edema due to hemodialysis in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. Scand J Gastroenterol 1995;30:927-8.
- Butterworth RF. Molecular neurobiology of acute liver failure. Semin Liver Dis 2003;23:251-8.

14. Vaquero J, Chung C, Cahill M, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003; 23:259-69.
15. Córdoba J, Blei AT, Mujais S. Determinants of ammonia clearance by hemodialysis. *Artif Organs* 1996;20:800-3.
16. Mitzner S, Loock J, Peszynski P, Klammt S, Majcher-Peszynska J, Gramowski A. *Metab Brain Dis* 2002;17:463-75.
17. Yurdaydin C, Hortschi H, Steindl P, Zimmermann C, Pifl C, Singer EA. Increased serotonergic and noradrenergic activity in hepatic encephalopathy in rats with thioacetamide-induced acute liver failure. *Hepatology* 1990;12:695-700.
18. Vorobioff J, García-Tsao G, Groszmann R, Aceves G, Picabea E, Villavicencio, et al. Long-term hemodynamic effects of ketanserin, a 5-hydroxytryptamine blocker, in portal hypertensive patients. *Hepatology* 1989;9:88-91.
19. Steindl PE, Finn B, Bendok B, Rothke S, Zee PC, Blei AT. Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis. *Ann Intern Med* 1995;15:274-7.
20. Rose C, Butterworth RF, Zayed J, Normandin L, Todd K, Micalak A, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology* 1999;117:640-4.
21. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larson 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.
22. Jones EA, Basile AS. Does ammonia contribute to increased GABA-ergic neurotransmission in liver failure? *Metab Brain Dis* 1998;13:351-60.
23. Goulenok C, Bernard B, Cardanel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, et al. Flumazenil versus placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:361-72.
24. Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol* 2004;40:327-30.
25. Awad SS, Sawada S, Soldes OS, Rich PB, Klein R, Alarcon WH, et al. Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? *ASAIO J* 1999;45:47-9.
26. Guevara M, Bru C, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Bataller R, et al. Increased cerebrovascular resistance in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998;28:39-44.
27. Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290-7.
28. Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, Hansen BA, Larsen FS. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:709-12.
29. Kamath PS. Is there life in MARS? *Hepatology* 2002;36: 1017-9.