

## Utilidad del MARS en el tratamiento de las enfermedades hepáticas

M.V. Catalina Rodríguez y R. Bañares Cañizares

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han producido importantes avances en el tratamiento de las enfermedades hepáticas, que abarcan desde el desarrollo de alternativas farmacológicas en las complicaciones de la hipertensión portal y en el tratamiento de las hepatitis virales, hasta la consolidación del trasplante hepático (TH) como tratamiento de la enfermedad hepática grave. Sin embargo, el tratamiento de la insuficiencia hepática, tanto aguda como crónica reagudizada, sigue basándose fundamentalmente en el soporte de los órganos diana afectados, a la espera de la recuperación espontánea de la función hepática, o hasta que se pueda disponer de un órgano para el TH, por lo que la mortalidad de estos procesos es todavía elevada, superando el 60% en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos<sup>1,2</sup>. Incluso desde el desarrollo de los programas de TH, no más de un 15% de los pacientes con fallo hepático recibe un trasplante, ya sea por la presencia de contraindicaciones para el procedimiento (edad, enfermedades intercurrentes, hábitos tóxicos, etc.), o por la existencia de condiciones clínicas que dificulten la intervención quirúrgica o empeoren el pronóstico del propio trasplante. Este problema está agravado en pacientes con reagudización de la enfermedad hepática crónica, para los cuales no se han previsto sistemas de priorización para obtener un órgano para trasplantarlo. Asimismo, uno de los problemas más acuciantes en pacientes en lista de espera de TH es el deterioro progresivo de la función hepática y la muerte en lista de espera, cercana al 10%, en la mayor parte de las unidades de España.

Todas estas circunstancias han motivado el desarrollo de procedimientos alternativos con el fin de aumentar la

disponibilidad de injertos hepáticos, como son las técnicas de partición hepática y el TH de donante vivo. Por otro lado, desde la década de los años sesenta, la escasez de órganos para el trasplante propició de forma paralela el desarrollo de sistemas de soporte hepático, tanto con la intención de disminuir la mortalidad del proceso, como de prolongar la supervivencia del paciente a la espera del trasplante. Estos sistemas pretenden sustituir algunas de las funciones de síntesis o de detoxificación del parénquima hepático dañado<sup>3</sup>. En los últimos años, se han desarrollado tanto sistemas bioartificiales –también llamados «hígados bioartificiales», basados en bioreactores que contienen hepatocitos vivos y funcionalmente activos<sup>4,5</sup>–, como sistemas extracorpóreos de detoxificación hepática. Desde el punto de vista clínico, los sistemas de detoxificación han sido los más empleados, especialmente los basados en la diálisis de albúmina. Actualmente hay 2 dispositivos principales, el sistema MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) y la plasmaseparación fraccionada y adsorción (FPSA), más conocida como Prometheus. El MARS utiliza un equipo estándar de hemodiálisis o de hemofiltración, al que se adapta un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 20%, combinado con una membrana de diálisis de alto flujo (MARS® Flux). La albúmina del circuito cerrado pasa a través de una membrana de diálisis convencional de bajo flujo (dia-FLUX®), donde se dializa y, posteriormente, por una columna de carbón activado y una segunda columna de resinas de intercambio aniónico donde se regenera. El paso progresivo de la albúmina por estas columnas permite eliminar las toxinas que se encuentran ligadas a sus receptores, consiguiendo así que su recirculación sea efectiva (fig. 1). Este sistema permite la detoxificación selectiva, tanto de productos tóxicos ligados a la albúmina, como de sustancias hidrosolubles (tabla I)<sup>6</sup>. En el sistema FPSA se utiliza un filtro especial permeable a la albúmina, de forma que ésta atraviesa la membrana y se somete directamente a diferentes cartuchos de adsorción en el circuito secundario. Posteriormente, la albúmina

Correspondencia: Dra. M.V. Catalina Rodríguez.  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: balcoval@terra.es

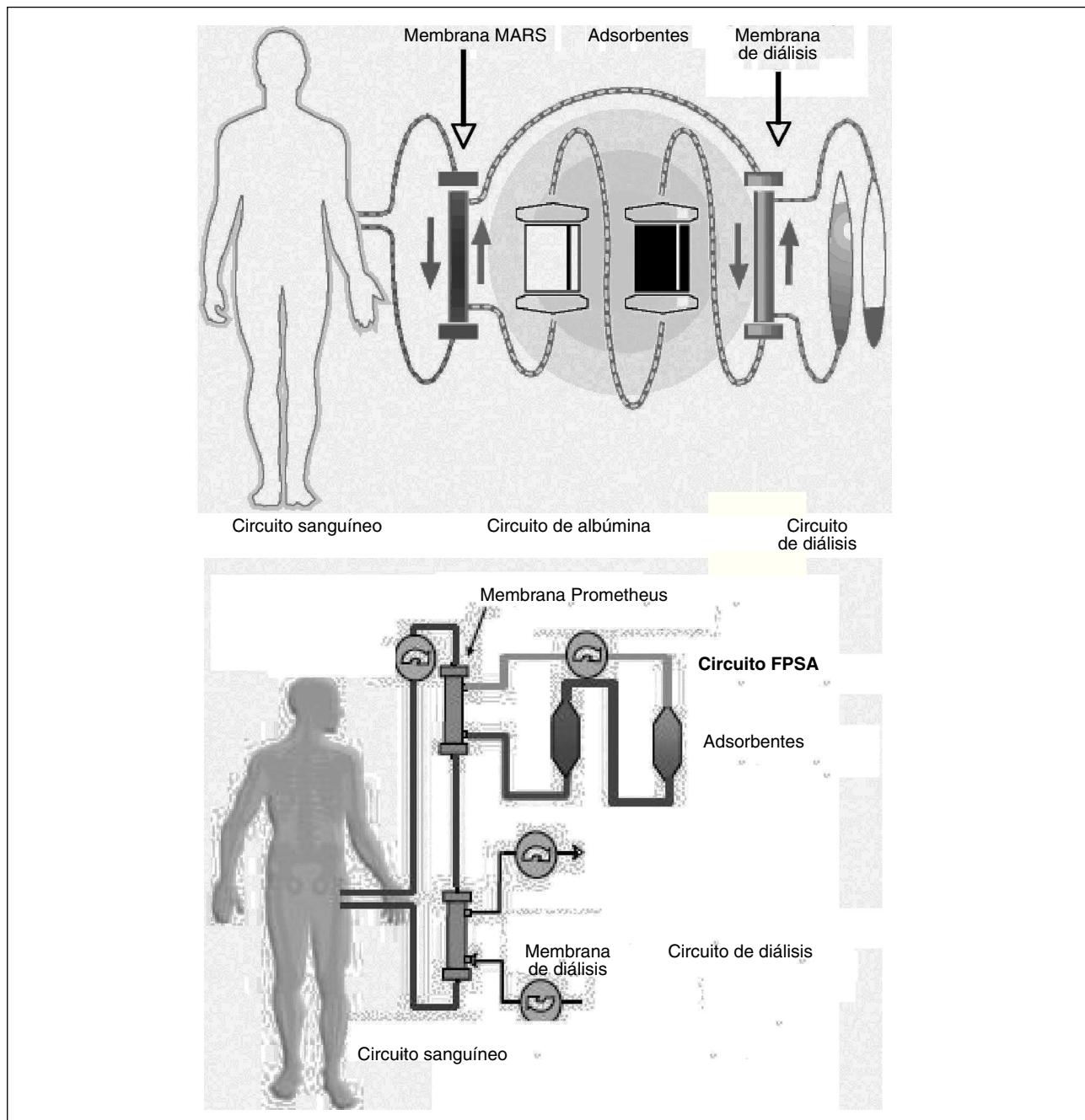


Fig. 1. Esquema de los distintos circuitos del sistema MARS y Prometheus.

TABLA I. Sustancias que se eliminan con la diálisis de albúmina (MARS)

Ligadas a albúmina	Hidrosolubles
Ácidos biliares	Amonio
Bilirrubina	Creatinina
Triptófano	Urea
Aminoácidos aromáticos	
Ácidos grasos de cadena corta y media	
Sustancias similares a benzodiacepinas	
Indoles, fenoles	
Mercaptanos	
Cobre	
Mediadores ( $\text{cTNF-}\alpha$ , interleucina 6?)	

«regenerada» es devuelta al paciente, y se completa el proceso mediante hemodiálisis que elimina toxinas hidrosolubles (fig. 1). En la tabla II se muestran las diferencias más relevantes entre los distintos sistemas de soporte hepático artificial.

#### OBJETIVOS TEÓRICOS DE LAS TÉCNICAS DE SOPORTE HEPÁTICO ARTIFICIAL

Los objetivos de los sistemas de soporte hepático artificial pueden delimitarse desde un punto de vista teórico en objetivos primarios y secundarios. Los *objetivos*

TABLA II. Diferencias entre los sistemas de soporte hepático artificial

	Plasmafiltración con adsorción de bilirrubina	Prometheus	MARS	SPAD		
Selectividad Membrana (tamaño del poro)	–	Plasmafiltración con microporos (> 250 kDa)	+	< 250 kDa	+++ < 50 kDa	+++ < 50 kDa
Adsorbentes		Resinas de intercambio aniónico	Resinas neutras y de intercambio aniónico	Carbón activado y resinas de intercambio aniónico	Ninguno	
Dializado de albúmina	No		No	120 g ASH al 20% en 24 h	1.056 g ASH al 4,4% en 24 h (flujo de diálisis de 1 l/h)	
Volumen de circulación extracorpórea	++		+++ (inestabilidad HD: ↓ PAM)	+ (más estabilidad HD: ↑ PAM)	+	
Anticoagulación con heparina	+		+++ Pérdida de heparina y ATIII por el poro	+	+	
Eficacia detoxificadora	Eliminación BR y ácidos biliares (pocos datos)		Mayor eliminación de BR y ácidos biliares que MARS	Toxinas ligadas a albúmina e hidrosolubles	Mayor eliminación de BR y menor de ácidos biliares que MARS	
Estudios clínicos	Series de casos	Series de casos	Series de casos 3 ECC en IHCA	Series de casos Estudios in vitro		

ASH: albúmina sérica humana; ATIII: antitrombina III; BR: bilirrubina; ECC: ensayo clínico controlado; HD: hemodinámica; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; PAM: presión arterial media; SPAD: diálisis de albúmina con paso único.

*primarios* consistirían en la normalización completa de la función y la anatomía hepáticas en el fallo hepático fulminante o en la restitución de la funcionalidad hepática al estado previo a la descompensación aguda en pacientes con insuficiencia hepática crónica reagudizada, facilitando la regeneración de la masa hepática funcio-nante. Los *objetivos secundarios* serían mantener al paciente en condiciones adecuadas durante el tiempo necesario hasta la disponibilidad de un injerto válido para trasplante, intentar prevenir la progresión de la insuficiencia hepática o facilitar el soporte del fallo multiorgánico.

### EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO MARS

Uno de los problemas principales en la evaluación de la eficacia y la aplicabilidad del MARS es la escasa información disponible, habitualmente basada en series de casos con pocos pacientes y con estudios cuyo diseño no se basa en detectar diferencias en la supervivencia. La información disponible en ensayos aleatorizados es escasa, procede de épocas cronológicas diferentes y escasamente comparables, y agrupa diferentes procedimientos y dispositivos. Recientemente, se han publicado 2 metaanálisis<sup>7,8</sup> que han querido aportar información adicional y, a pesar de indicar efectos beneficiosos fundamentalmente en la insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA), ambos indican la necesidad de desarrollar estudios aleatorizados de diseño adecuado y con variables clínicamente relevantes como objetivo principal.

A pesar de no disponer de datos concluyentes en el momento actual sobre los efectos del MARS en la supervivencia, la mayoría de los estudios publicados sí han demostrado un efecto beneficioso en la función de distintos órganos, incluidas las funciones cerebral, hemodinámica, hepática y renal (tabla III).

TABLA III. Efectos fisiopatológicos del tratamiento MARS

Función cerebral
Mejoría de la encefalopatía hepática
Aumento del índice de Glasgow
Descenso de la presión intracranal
Incremento del flujo sanguíneo cerebral
Cambios hemodinámicos
Elevación de la presión arterial media
Elevación de las resistencias vasculares sistémicas
Descenso del gasto cardíaco
Atenuación de la actividad de sistemas presores endógenos
Descenso de la presión portal
Función hepática
Mejoría de los parámetros de síntesis hepática (factor VII, actividad de protrombina, antitrombina III, colinesterasa y albúmina)
Mejoría de la ascitis y del índice de Child-Pugh
Descenso de aminoácidos aromáticos
Función renal
Descenso de la urea y de la creatinina
Incremento de la diuresis
Descenso de los valores de renina plasmática
Eliminación de citocinas: IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ y sTNF- $\alpha$ R1
Resultados controvertidos

IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

### Función cerebral

Se ha comunicado una mejoría significativa de la encefalopatía hepática, tanto en pacientes con IHCA como con fallo hepático fulminante, así como de la puntuación en la escala de Glasgow<sup>9-11</sup>. Algunos grupos han comunicado un descenso de la presión intracranal y, en pacientes con IHCA, se ha descrito un incremento significativo del flujo sanguíneo cerebral determinado mediante ecografía Doppler transcraneal.

### Cambios hemodinámicos

En pacientes con IHCA tratados con MARS, se ha observado un aumento significativo de la presión arterial media,

asociado a la elevación de las resistencias vasculares periféricas y a un descenso significativo de los valores plasmáticos de renina, aldosterona, norepinefrina, vasopresina y óxido nítrico<sup>12-14</sup>. Además, parece que estos efectos beneficiosos sobre la situación hemodinámica no se limitan a la circulación sistémica, sino que también afectan a la circulación esplácnica, de forma que la diálisis de albúmina con MARS disminuye de forma significativa la presión portal estimada mediante el gradiente de presión venosa hepática, independientemente de la circulación extracorpórea<sup>14,15</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio que compara los efectos hemodinámicos del MARS y el Prometheus<sup>16</sup>. Si bien el sistema Prometheus logra un descenso mayor de la bilirrubina sérica y de los ácidos biliares, el MARS, pero no el Prometheus, se asoció con una mejoría significativa en la presión arterial media, junto con una atenuación de los marcadores séricos de disfunción circulatoria (actividad de renina plasmática, aldosterona, noradrenalin, vasopresina y valores de nitratos/nitritos).

### Función hepática

Algunos estudios han encontrado una mejoría significativa de los parámetros de síntesis hepática (factor VII, actividad de protrombina, antitrombina III, colinesterasa y albúmina). La ascitis mejora en pacientes con IHCA tras el tratamiento, así como el índice de Child-Pugh<sup>9</sup>; sin embargo, no se produce una reducción significativa de proteínas fisiopatológicamente relevantes, como por ejemplo las inmunoglobulinas, debido a que por su peso molecular (mayor de 50 kDa) no pasan a través de la membrana MARS. Estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, han demostrado que se produce un aclaramiento relativo de aminoácidos aromáticos, lo que puede influir en la mejoría de la encefalopatía hepática.

### Función renal

Varios grupos han comunicado una mejoría de la función renal durante el tratamiento MARS, la cual parece mantenerse después de finalizado éste. Dicha mejoría engloba el descenso de la urea y de la creatinina, el incremento de la diuresis y la resolución del síndrome hepatorenal (SHR), en algunos casos<sup>12,13</sup>. Además, se ha observado un descenso de los valores de renina plasmática en pacientes con IHCA y fallo renal tratados con MARS<sup>13</sup>, lo que puede reflejar la mejoría de la perfusión sanguínea renal.

### Eliminación de citocinas

Son múltiples los estudios que han evaluado, tanto *in vivo* como *in vitro*, los efectos del MARS en la eliminación de citocinas, fundamentalmente en pacientes con IHCA, y se han observado resultados contradictorios. Un estudio reciente<sup>17</sup> ha comparado los efectos del MARS y el Prometheus en la eliminación de citocinas (interlucina [IL] 6, IL-8, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa [TNF-

α] y sTNF-αR1); ninguno de ellos consiguió reducir las concentraciones séricas de éstas de forma significativa, a pesar de que sus valores basales estaban elevados. Sin embargo, sí que se observó una eliminación de estas citocinas del plasma, por lo que los autores concluyen que a pesar de que estos sistemas sí son capaces de eliminar citocinas, no se observan cambios significativos plasmáticos, debido a la elevada producción de éstas en los pacientes con insuficiencia hepática.

### APLICACIÓN CLÍNICA DEL TRATAMIENTO MARS

El tratamiento con diálisis de albúmina (MARS) comenzó a utilizarse en la práctica clínica en el año 1993; sin embargo, la evidencia científica disponible hasta el momento es todavía escasa y se basa fundamentalmente en series de casos. En la actualidad, se están realizando 2 estudios europeos prospectivos y aleatorizados (uno en fallo hepático agudo y otro en IHCA) que aportarán datos más sólidos sobre los efectos en la supervivencia de los pacientes. En la tabla IV se enumeran las indicaciones potenciales hasta la fecha del tratamiento MARS.

TABLA IV. **Indicaciones potenciales del tratamiento mediante diálisis de albúmina**

Insuficiencia hepática crónica agudizada
Hepatitis crónicas virales (VHB/VHC/otros virus hepatotropos)
Enfermedad hepática alcohólica
Enfermedades autoinmunitarias (hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, etc.)
Enfermedades hepáticas metabólicas (hemocromatosis, etc.)
Cirrosis criptogénica
Fallo hepático agudo
Infecciones virales (VHA, VHB, VHC, VHE y otros virus hepatotropos)
Intoxicaciones (envenenamiento por setas, intoxicación por halotano, etc.)
Tóxicas (sobredosis de paracetamol, quimioterapia, tuberculostáticos, etc.)
Etiología vascular (p. ej., síndrome de Budd-Chiari)
Hepatitis isquémica (tras procedimientos quirúrgicos, etc.)
Otras causas (hígado graso agudo del embarazo, síndromes de Reye, Wilson, etc.)
Prurito intratable en síndromes colestásicos crónicos
Cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria
Colestasis intrahepática recurrente benigna
Atresia biliar
Complicaciones del trasplante hepático
Daño de preservación
Disfunción primaria del injerto
Toxicidad por fármacos
Rechazo del injerto
Complicaciones técnicas (vasculares, biliares, etc.)
Recurrencia de la enfermedad de base
Fallo hepático después de cirugía hepática
Hepatectomía parcial ( <i>split liver</i> )
Cirugía de hepatocarcinoma
Tras quimioembolización, ablación con radiofrecuencia, alcoholización
Tras hepatectomía parcial en donante vivo
Otros
Fallo hepático en el contexto de fallo multiorgánico o fallo cardíaco derecho

VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHE: virus de la hepatitis E.

### Insuficiencia hepática crónica agudizada

El primer estudio publicado con una serie amplia de pacientes con enfermedad hepática crónica y deterioro agudo es del año 2000<sup>9</sup>. En éste se incluyó a 26 pacientes con hepatopatía avanzada, fundamentalmente alcohólica, que no habían respondido al tratamiento convencional. Todos los pacientes tenían una bilirrubina sérica superior a 15 mg/dl, y se asociaba encefalopatía hepática en 23 de ellos y SHR en 14. Se realizaron sesiones de MARS diarias o cada 48 h, en función de la situación clínica del paciente. La media de tratamientos fue de 5,5 por paciente. Se observó una reducción significativa en los valores séricos de ácidos biliares y de bilirrubina, además de una mejoría de la encefalopatía hepática y del grado de Child-Pugh, así como de la mortalidad intrahospitalaria.

Posteriormente, se han comunicado resultados similares de otros grupos que han tratado a pacientes con IHCA, aunque únicamente se han publicado 3 estudios aleatorizados hasta la fecha. El primero incluyó a 13 pacientes con SHR tipo I, en el que se comparó MARS frente a la hemodiálisis convencional<sup>12</sup>; los pacientes que recibieron tratamiento MARS presentaron una reducción significativa de los valores séricos de bilirrubina y creatinina y un aumento del sodio sérico y de la actividad de protrombina. La tasa de mortalidad a los 7 días fue del 100% en el grupo de hemodiálisis convencional y del 62,5% en el grupo MARS (el 75% a los 30 días) ( $p < 0,01$ ). Hay que destacar que en los criterios de inclusión, la definición de SHR utilizada en este estudio incluía oliguria y valores bajos de sodio urinario, pero no seguía la definición propuesta por el Club Internacional de la Ascitis, por lo que probablemente se excluyera a algunos pacientes que cumplían criterios de SHR tipo I, los cuales constituyeron un subgrupo de especial gravedad y, por lo tanto, fueron los más difíciles de tratar. Aunque los resultados del estudio son esperanzadores, el pequeño tamaño muestral y, sobre todo, la ausencia de comparación con el tratamiento actualmente recomendado (vasoconstrictores y expansión plasmática con albúmina) impiden una valoración definitiva de la eficacia del tratamiento MARS en este contexto.

El segundo estudio clínico prospectivo incluyó a 24 pacientes con cirrosis de diversas etiologías, que presentaron descompensación aguda (hemorragia digestiva, hepatitis aguda alcohólica e infecciones). Se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento convencional (controles) o tratamiento convencional más tratamiento MARS<sup>11</sup>. Todos los pacientes tenían valores de bilirrubina sérica por encima de 20 mg/dl y no habían respondido al tratamiento habitual en el momento de la inclusión. El objetivo principal del estudio fue la obtención de un descenso estable (3 días o más) de la bilirrubina por debajo de 15 mg/dl. Los valores séricos de ácidos biliares y de bilirrubina descendieron una media del 43 y el 29%, respectivamente, en el grupo MARS, después de una semana de tratamiento, pero no lo hicieron en el grupo control. También se produjo una mejoría de la insuficiencia renal y de la encefalopatía hepática, y un aumento de la presión ar-

terial media con el MARS, que sin embargo empeoraron en el grupo control. No hubo efectos secundarios en el grupo MARS. Además, el tratamiento MARS asoció una mejoría de la supervivencia a los 30 días (mortalidad del 8,3% con MARS frente al 50% en controles;  $p = 0,02$ ), si bien hay que tener en cuenta que la evaluación de la supervivencia no era el objetivo principal de este estudio y que el cálculo del tamaño muestral no se realizó a partir de detectar diferencias en la supervivencia. Además, a pesar de estos resultados prometedores, es importante destacar que el estudio incluye a un grupo muy heterogéneo de pacientes (incluido un paciente con leptospirosis), la definición de la población de estudio es insuficiente y la muestra es pequeña, por lo que los resultados deben avalarlos otros estudios más amplios. Hay que tener en cuenta también que la mayoría de los pacientes presentaba cirrosis de etiología alcohólica con hepatitis aguda alcohólica sobreañadida, y, por lo tanto, no es adecuado extrapoluar estos datos a la totalidad del espectro de la enfermedad hepática.

Otros estudios más recientes han evaluado los efectos de la diálisis de albúmina en pacientes con hepatitis aguda alcohólica<sup>18,19</sup>, en los que se demuestra un efecto beneficioso en la encefalopatía hepática, sin efectos claros en la presión arterial y la función renal, cuando se comparó con el tratamiento convencional. Además, estos cambios se asociaron a una reducción significativa de la concentración plasmática de óxido nítrico, sin cambios en los valores de citocinas, amonio o malondialdehído plasmáticos. Recientemente, se ha publicado el más amplio, y probablemente mejor diseñado, de los estudios hasta ahora realizados acerca del efecto del MARS en la encefalopatía hepática<sup>20</sup>. En este estudio se ha evaluado la eficacia del tratamiento médico estándar asociado o no a MARS en pacientes con encefalopatía hepática grave (grados III y IV) y en él se incluyó a 70 pacientes. El tratamiento con MARS ( $n = 39$ ) se realizó durante 6 h/día en 5 días consecutivos, o hasta mejoría de 2 o más grados de la encefalopatía, es decir de grados IV a II o I y de grados III a I. El tratamiento con MARS incrementó de manera significativa la proporción de presentar una mejoría de la encefalopatía, con una media de un 34 frente a un 18,9%, y una mediana del 30 frente al 0% en los pacientes tratados con MARS y con tratamiento médico estándar, respectivamente ( $p = 0,044$ ), y además esta mejoría fue más rápida (mediana de 72 h con MARS frente a 108 h con tratamiento estándar). Aunque el estudio no se diseñó para valorar el impacto del MARS en la supervivencia, la respuesta al tratamiento (analizando conjuntamente ambos grupos de tratamiento) fue el único factor predictivo de supervivencia libre de trasplante en las primeras 4 semanas (el 47% en respondedores frente al 20% en no respondedores;  $p < 0,05$ ).

Antes de poder determinar el papel del tratamiento con MARS en los pacientes con IHCA y su potencial efecto en la supervivencia, deberán esperarse los resultados del estudio europeo RELIEF, actualmente en desarrollo. En la tabla V se muestran los estudios más significativos de MARS en IHCA.

TABLA V. **Estudios clínicos con MARS en insuficiencia hepática crónica agudizada**

Estudio	Diseño	Población	Objetivo	Resultados
Stange et al <sup>9</sup>	Prospectivo (serie de casos)	IHCA colestasis (BR > 15 mg/dl) (n = 26)	Mortalidad intrahospitalaria	UNOS 2a: 7/16 vivos
Mitzner et al <sup>12</sup>	Aleatorizado, controlado, 2 centros	SHR tipo I (n = 13) 8 MARS/5 controles	Mortalidad a los 30 días	UNOS 2b: 10/10 vivos Controles: 100% (día 7) MARS: 62,5% (día 7) 75% (día 30) (p < 0,01)
Heemann et al <sup>11</sup>	Aleatorizado, controlado, 2 centros	IHCA BR > 20 mg/dl (n = 24) 12 MARS/12 controles	Primario: reducción de BR sostenida Secundario: mortalidad intrahospitalaria	Mejoría de la BR y de la supervivencia a 30 días: MARS 11/12, controles 6/12; p < 0,05
Jalan et al <sup>18</sup>	Prospectivo (serie de casos)	IHCA por HAA (Maddrey > 32) (n = 8)	Mortalidad intrahospitalaria (3 meses)	Mortalidad: – Esperada, 76% – Observada, 27%
Sen et al <sup>19</sup>	Aleatorizado, controlado, un centro	IHCA por HAA grave, (n = 18) 9 MARS/9 control	Primario: reducción de CC, amonio, estrés oxidativo, ON Secundario: parámetros clínicos (EH) y mortalidad	Supervivencia a los 3 meses: 50% Mejoría de EH y ON No reducción de CC ni amonio No mejoría de supervivencia: 5/9 fallecimientos en cada grupo
Hassanein et al <sup>20</sup>	Aleatorizado, controlado, 8 centros	Cirrosis EH ° III-IV TTC (n = 31) TTC y MARS (n = 39) 5 días de tratamiento	Primario: PM de EH de al menos 2 grados Secundario: velocidad de mejoría de EH y efectos bioquímicos	Primario: TTC frente a TTC-MARS: Media, 18,9 frente a 34% Mediana, 0 frente a 30% (p = 0,044) Secundario: MARS mejoró más rápidamente (log-rank, p = 0,045)

BR: bilirrubina; CC: citocinas; EH: encefalopatía hepática; HAA: hepatitis aguda alcohólica; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; ON: óxido nítrico; PM: proporción de mejoría; SHR: síndrome hepatorenal; TTC: tratamiento convencional.

### Fallo hepático fulminante

El tratamiento con MARS en esta indicación se ha evaluado únicamente en series de casos con un número pequeño de pacientes y de muy diversas etiologías (colestasis intrahepática progresiva, enfermedad de Wilson de presentación fulminante, fallo hepático agudo secundario a sobredosificación de paracetamol y por fenitoína, intoxicación por setas, etc.)<sup>10,21-25</sup>. En el fallo hepático agudo, se recomienda realizar tratamientos continuos y, una vez estabilizada la situación clinicohemodinámica, tratamientos intermitentes. En su conjunto, los resultados de estos estudios son alentadores y han demostrado efectos beneficiosos en el patrón hemodinámico, en la función renal y el grado de encefalopatía, y en la presión intracranial. Actualmente, está en fase de desarrollo un estudio europeo, controlado, que posiblemente aporte información relevante acerca de la eficacia del MARS en esta indicación.

### Prurito intratable en síndromes colestásicos crónicos

En pacientes con síndromes colestásicos crónicos, el prurito no controlado con las medidas farmacológicas habituales condiciona un deterioro muy significativo de la calidad de vida con indicación, en algunos casos, de TH. El MARS es capaz de eliminar algunas sustancias, todavía no bien identificadas, que se acumulan como consecuencia de una excreción biliar defectuosa, y mejorar el prurito. Todavía hay poca experiencia en esta indicación, aunque ya se han publicado algunas series con buenos resultados<sup>26</sup>.

### Complicaciones del trasplante hepático

Todavía hay pocos estudios publicados de MARS en pacientes con TH y malfunción del injerto<sup>27,28</sup>. El objetivo del tratamiento es permitir la recuperación del injerto, evitando el retrasplante o, en su defecto, obtener una mejoría clínica y hemodinámica del paciente que mejore la eficacia del retrasplante. Globalmente, los resultados de estos estudios son favorables, lo que permite la recuperación de la función hepática en algunos casos, y se observa una mejoría neurológica y del cociente internacional normalizado (INR), con descenso del amonio y de la bilirrubina.

### Otras indicaciones

También se han comunicado casos tratados con MARS de fallo hepático tras cirugía hepática, en el tratamiento de pacientes con colestasis tras fallo cardíaco o cirugía cardíaca, y en pacientes en lista de espera para trasplante cardíaco que presentan fallo ventricular derecho, debido a su capacidad de elevar la presión arterial media y las resistencias vasculares sistémicas<sup>29</sup>.

### CONCLUSIONES

El tratamiento de diálisis de albúmina (MARS) en pacientes con fallo hepático, tanto agudo como crónico, tiene evidentes efectos clínicos, biológicos y hemodinámicos. Sin embargo, la repercusión de éstos en variables clínicamente relevantes, como la supervivencia, no está claramente demostrada hasta la fecha. En la mejoría del tratamiento de las enfermedades hepáticas supone un gran

avance disponer de un procedimiento que permita la recuperación transitoria o definitiva de algunas de las funciones de detoxificación del hígado lesionado, que se podrá mejorar en un futuro no muy lejano con sistemas combinados que incluyan también funciones de síntesis. Los próximos estudios deberían ser más exigentes metodológicamente, e incluir variables relevantes, para finalmente poder responder a las preguntas actualmente sin resolver. Además, un análisis detallado de este tipo de estudios puede permitir estudiar las bases fisiopatológicas de algunas de estas enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology*. 2002;36:227-42.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiott FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-54.
3. Mitzner S, Stange J, Peszynski P, Klammt S. Extracorporeal support of the failing liver. *Current Op Crit Care*. 2002;8:171-7.
4. Allen JW, Hassanein T, Bhatia SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology*. 2001;34:447-55.
5. Chamuleau RA, Poyck PP, Van de Kerkhove MP. Bioartificial liver: its pros and cons. *Ther Apher Dial*. 2006;10:168-74.
6. Mitzner S, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Nöldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Neprhol*. 2001;12:S75-S82.
7. 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.
8. Khuroo M, Khuroo M, Farahat K. Molecular Adsorbent Recirculating System for acute and acute on chronic liver failure: a metaanalysis. *Liver Transpl*. 2004;10:1099-106.
9. Stange J, Mitzner S, 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.
10. Lamesch P, Jost U, Schreiter D, Scheibner L, Beier O, Fangmann J, et al. Molecular Adsorbents Recirculating System in patients with liver failure. *Transplant Proc*. 2001;33:3480-2.
11. Heemann U, Treichel U, Loock J, Philipp T, Gerken G, Broelsch C, Klammt S, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury leading to severe hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2002;36:949-58.
12. Mitzner S, 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.
13. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl*. 2001;7:1034-9.
14. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincon D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Int*. 2003;23 Suppl 3:39-43.
15. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;43:142-8.
16. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care*. 2006;10:R108.
17. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*. 2007;10:R169.
18. 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.
19. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl*. 2004;10:1109-19.
20. Hassanein T, Tofteng F, Brown RS, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:1853-62.
21. Doria C, Mandalà L, Scott VL, Gruttaduria S, Marino IR. Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2006;51:47-53.
22. 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.
23. Catalina MV, Núñez O, Ponferrada A, Menchen L, Matilla A, Clemente G, et al. Toxicidad hepática tras ingesta de setas: curso clínico y nuevas perspectivas de tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:417-20.
24. Felldin M, Friman S, Backman L, Siewert-Delle A, Henriksson BA, Larsson B, et al. Treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute liver failure. *Transplant Proc*. 2003;35:822-3.
25. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Novelli L, Poli L, Ferretti G, et al. A 3-year experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS): our results on 63 patients with hepatic failure and color Doppler US evaluation of cerebral perfusion. *Liver Int*. 2003;23 Suppl 3:10-5.
26. Pares A, Cisneros L, Salmeron JM, Caballeria L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis Molecular Adsorbent Recirculating System: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1105-10.
27. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Peritone D, Di Nicuolo A, et al. Use of MARS in the treatment of acute liver failure: preliminary monocentric experience. *Transplant Proc*. 2001;33:1942-4.
28. Liu YH, Wang Y, Yu LX, Sun LY, Feng BL, Shen ZY, et al. Artificial liver support molecular adsorbents recirculating system therapy as a bridge to re-transplantation in two cases of long anhepatic duration. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004;3:316-7.
29. El Banayosy A, Kizner L, Schueler V, Bergmeier S, Cobaugh D, Koerfer R. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. *ASAIO Journal*. 2004;50:332-7.