

Sistemas de soporte hepático artificial: estado actual del tratamiento con diálisis de albúmina (MARS)

M.V. Catalina-Rodríguez y R. Bañares-Cañizares

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

RESUMEN

La mortalidad de los pacientes con insuficiencia hepática sigue siendo inaceptablemente elevada. La insuficiencia hepática crónica agudizada tiene casi tan mal pronóstico como el fallo hepático agudo, de forma que es fundamental el desarrollo de sistemas que permitan el soporte de la función hepática, bien hasta el trasplante hepático o bien hasta la recuperación de la situación presente antes del daño agudo. La diálisis de albúmina es un sistema de soporte hepático artificial que permite la detoxificación de sustancias ligadas a la albúmina y de sustancias hidrosolubles, con lo que mantiene la homeostasis del paciente. La experiencia clínica actual todavía es limitada, si bien se ha demostrado que presenta efectos beneficiosos sobre parámetros clínicos, analíticos y hemodinámicos. El desarrollo de este sistema en un futuro pasa por la realización de estudios controlados multicéntricos que evalúen su efecto sobre la supervivencia en distintas afecciones.

ARTIFICIAL LIVER SUPPORT SYSTEMS: UPDATE ON ALBUMIN DIALYSIS (MARS)

Mortality among patients with liver insufficiency continues to be unacceptably high. The prognosis of patients with acute episodes of chronic liver insufficiency is almost as poor as that of patients with acute liver failure. Therefore, systems that support liver function, either until liver transplantation can be performed or until resolution of the situation before acute injury occurs, are essential. Albumin dialysis is a system of artificial liver support that allows detoxification of albumin-related and hydrosoluble substances, thus maintaining the patient's homeostasis. Current clinical experience of this therapy is still limited, although beneficial effects on

clinical, laboratory and hemodynamic parameters have been demonstrated. Multicenter, controlled trials to evaluate the effect of this therapy on survival in distinct diseases are.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática, ya sea aguda sin enfermedad hepática preexistente (fallo hepático fulminante [FHF]) o una descompensación aguda asociada a una hepatopatía crónica (insuficiencia hepática crónica agudizada [IHCA]) se asocia a una elevada mortalidad¹. En pacientes con FHF, el trastorno en las funciones de síntesis y de detoxificación conlleva importantes complicaciones, que incluyen fallo renal, encefalopatía hepática, edema cerebral, hipotensión grave y aumento de la susceptibilidad a infecciones, y que finalmente derivan en fallo multiorgánico y la muerte². El único tratamiento que ha demostrado una eficacia real en estos pacientes, y mejora las tasas de supervivencia, es el trasplante hepático (TH), si bien aproximadamente un tercio de estos pacientes fallece a la espera de un injerto³. Sin embargo, la insuficiencia hepática tanto aguda como crónica agudizada es potencialmente reversible, por lo que en los últimos años existe una importante actividad investigadora de cara al desarrollo de sistemas eficaces de soporte hepático artificial que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes (tabla I).

El desarrollo de estos sistemas se ha realizado en dos direcciones, los sistemas bioartificiales también llamados «hígado bioartificial», que pretenden sustituir todas las

TABLA I. Objetivos del tratamiento con los sistemas de soporte hepático artificial

<p><i>Objetivo primario</i> En FHF: recuperación total de la función hepática En IHCA: recuperación de la situación previa a la descompensación</p> <p><i>Objetivos alternativos</i> Puente hasta el trasplante hepático Prevenir la progresión a insuficiencia hepática Mejoría de la función de algunos órganos en los pacientes con fallo multiorgánico establecido</p>
--

FHF: fallo hepático fulminante; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada.

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

Recibido el 14-12-2004; aceptado para su publicación el 15-12-2004.

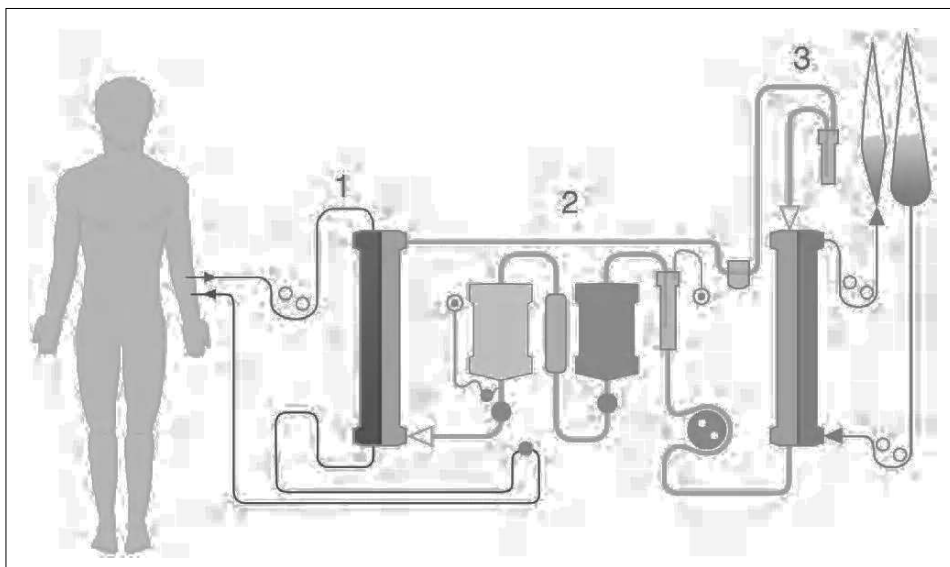


Fig. 1. Esquema de los circuitos del sistema MARS: (1) sanguíneo, (2) albúmina, (3) diálisis.

TABLA II. Sustancias que se depuran con la diálisis de albúmina (MARS)

Ligadas a albúmina	Hidrosolubles
Ácidos biliares	Amonio
Bilirrubina	Creatinina
Aminoácidos aromáticos	Urea
Ácidos grasos de cadena corta y media	
Sustancias benzodiazepinas-like	
Índoles	
Fenoles	
Triptófano	
Mercaptanos	
Cobre	
Mediadores inflamatorios (TNF- α , interleucina 6)	

TNF: factor de necrosis tumoral.

funciones del hígado sano y se basan en biorreactores que contienen hepatocitos vivos y funcionalmente activos, tanto humanos como porcinos, y por otro lado los sistemas extracorpóreos de detoxificación hepática que únicamente realizan funciones de detoxificación a través de distintas membranas y sorbentes⁴⁻⁶. Entre estos últimos se encuentra un nuevo sistema denominado MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) que es capaz de eliminar moléculas hidrosolubles y ligadas a la albúmina gracias a la biocompatibilidad y la selectividad de una nueva membrana de diálisis.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DEL SISTEMA MARS

Este procedimiento se desarrolló la década pasada en Rostock (Alemania) y combina un equipo estándar de hemodiálisis o de hemofiltración, al que se adapta un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 10-20% y una membrana de polisulfona de alta selectividad, lo que permite la detoxificación selectiva tanto de productos tóxicos ligados a la albúmina como de sustancias hidrosolubles (tabla II)⁷⁻¹¹.

El sistema utiliza una membrana que es capaz de simular las características biológicas de la membrana del hepatocito al transferir toxinas ligadas a proteínas y metabolitos tóxicos hidrofílicos desde el compartimiento sanguíneo del paciente al compartimiento de albúmina. Se trata de una membrana de diálisis de polisulfona perforada, cuya superficie de adsorción es de 2,2 m²^{8,9} con unos poros que no permiten el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kD. Todas las sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular, como el lactato, la creatinina y el amonio, pasan a través de los poros de la membrana, mientras que otras proteínas de mayor peso molecular, como las hormonas, los factores de coagulación y la antitrombina III, no lo hacen; esta selectividad permite mantener el equilibrio proteico del paciente, lo que no ocurre con otras técnicas de depuración extracorpórea.

El sistema consta de 3 compartimientos o circuitos diferentes: circuito sanguíneo, circuito de albúmina y circuito de diálisis de bajo flujo (fig. 1). El circuito sanguíneo se conecta al paciente a través de un acceso venovenoso (catéter de doble luz) de forma que la sangre pasa a través de la membrana de diálisis de alto flujo (MARS® Flux, Teraklin AG, Rostock, Alemania) y a través de ésta se pone en contacto con la albúmina y se produce el intercambio de toxinas. El circuito de albúmina contiene 600 ml de albúmina al 20%. La albúmina del circuito cerrado pasa a través de una membrana de diálisis convencional de bajo flujo (diaFLUX®) 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, con lo que se consigue que su recirculación sea efectiva. En el circuito de diálisis se eliminan las moléculas de menos de 30 kD y este circuito además añade las ventajas de la hemodiálisis al sistema MARS, al permitir realizar un correcto balance hidroelectrolítico y ultrafiltración si fuera necesario¹⁰.

POTENCIALES VENTAJAS DEL SISTEMA MARS Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Comparado con los sistemas bioartificiales, el MARS es más sencillo de usar y relativamente menos caro. Las ventajas teóricas del sistema MARS son que permite la eliminación de toxinas ligadas a proteínas y toxinas hidrosolubles, simula el proceso de detoxificación de los hepatocitos, permite realizar un balance hidroelectrolítico y ácido-base, y controlar los valores de glucosa y lactato, tiene escasos efectos secundarios (menores que la diálisis y la hemofiltración), es coste-efectivo debido a que permite la recirculación de la albúmina, presenta alta biocompatibilidad, alta selectividad sin los riesgos asociados al componente biológico y es compatible con equipos estándar de diálisis.

La duración del tratamiento varía en función de la indicación y de la situación clínica del paciente, habitualmente se realizan tratamientos de 8 a 10 h/día en los pacientes hemodinámicamente estables (tratamientos intermitentes) y 24 h/día en pacientes inestables (normalmente dentro de unidades de cuidados intensivos). Para evitar la coagulación del circuito se utiliza heparina sódica en infusión continua (500-1.000 U/h) o epoprostenol ajustados según los parámetros de coagulación y plaquetas del paciente. Las indicaciones y contraindicaciones más habituales de este tratamiento se exponen en la tabla III.

El sistema MARS se tolera bien y no conlleva efectos adversos importantes, únicamente se ha descrito un descenso leve pero significativo del recuento de plaquetas durante el procedimiento que no parece asociarse a una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas. Un factor a tener en cuenta es la aparición de complicaciones infecciosas, por lo que en pacientes con importante deterioro de la función hepática podría ser beneficiosa la profilaxis antibiótica.

RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TERAPIA MARS

Hasta la fecha existen numerosas publicaciones del tratamiento MARS en una amplia variedad de afecciones, si bien la mayoría se trata de series prospectivas de casos por lo que sus resultados se deben interpretar con cautela, y son necesarios estudios controlados que evalúen su efecto en distintas indicaciones. En la actualidad se encuentran en marcha 2 ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados, uno en Europa que trata de evaluar el efecto sobre la supervivencia en pacientes con IHCA, y otro en Estados Unidos que está evaluando el efecto a corto plazo sobre la encefalopatía hepática. Además existe un registro internacional (MARS Registry) realizado por la Universidad de Rostock que contiene datos de más de 500 pacientes (aproximadamente sólo un 20% de los pacientes tratados)¹².

Insuficiencia hepática crónica agudizada

La primera publicación de tratamiento MARS que incluye una serie amplia de pacientes con IHCA se realizó en

TABLA III. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento MARS

<i>Indicaciones</i>
Insuficiencia hepática crónica agudizada
Fallo hepático agudo
Complicaciones del trasplante hepático
Fallo hepático tras cirugía hepática
Prurito intratable en síndromes colestásicos crónicos
Otros
<i>Contraindicaciones relativas</i>
Coagulopatía grave y progresiva (sospecha de CID)
Sepsis no controlada
Hemorragia no controlada
<i>Monitorización durante el tratamiento</i>
Parámetros de coagulación (TTPA)
Electrolitos (potasio, fosfato, magnesio y calcio)
Concentraciones de fármacos (eliminación de fármacos ligados a proteínas)

CID: coagulación intravascular diseminada; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

el año 2000¹³. En ésta se incluyó a 26 pacientes con hepatopatía avanzada, fundamentalmente alcohólica, que no habían respondido al tratamiento convencional. Presentaban una bilirrubina sérica superior a 15 mg/dl, 23 tenían encefalopatía hepática, 11 ascitis refractaria, 14 síndrome hepatorenal y 23 infecciones de distintos tipos; se realizaron sesiones de MARS diarias o cada 48 h, en función de la situación clínica del paciente (media, 5,5 sesiones por paciente). Tras el tratamiento se objetivó una reducción significativa en los valores séricos de ácidos biliares y de bilirrubina además de mejoría de la encefalopatía hepática y del grado de Child-Pugh.

Posteriormente se han comunicado resultados similares de otros grupos que han tratado pacientes con IHCA¹⁴⁻²⁹; se demostró una mejoría significativa de distintos parámetros bioquímicos, tanto de bilirrubina como de ácidos biliares y creatinina, así como descenso de la presión intracraneal, de la saturación del bulbo de la yugular, incremento de la presión arterial media y de las resistencias sistémicas, descenso en los valores séricos de renina plasmática y mejoría clínica, fundamentalmente neurológica. En 2002 se publicó un estudio clínico prospectivo controlado³⁰⁻³² en el que se incluyó a 24 pacientes con cirrosis de diversas etiologías que presentaron descompensación aguda por hemorragia digestiva, hepatitis aguda alcohólica o infecciones concomitantes. El objetivo primario del estudio era evaluar si el tratamiento con MARS mejoraba la cifra de bilirrubina y la encefalopatía hepática; la evaluación de la supervivencia a los 30 días fue un objetivo secundario. 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 arterial media con el MARS. El tratamiento con MARS se asoció a una mejoría de la supervivencia a los 30 días (el 8,3% de mortalidad con MARS frente al 50% en los controles; $p = 0,02$). Hay que destacar que en este estudio se incluyó un grupo muy heterogéneo de pacientes de muy diversas etiologías (p. ej., un paciente con leptospi-

rosis), que la muestra es pequeña (una muerte más en el grupo MARS no haría significativa esta diferencia; $p = 0,09$) y que evaluar la mortalidad no era el objetivo primario del estudio, por lo que los resultados deben avalarse con otros estudios más amplios.

Este año se ha publicado otro estudio aleatorizado y controlado, que incluye a 18 pacientes con IHCA de origen alcohólico, en el que se ha evaluado los efectos fisiopatológicos del tratamiento MARS en estos pacientes³³. Tras tratar a 9 pacientes con MARS frente a 9 con tratamiento convencional, se objetivó una mejoría significativa de la encefalopatía hepática con MARS ($p < 0,01$), pero no en la función renal o en la presión arterial media. No se demostraron cambios en los valores de citocinas plasmáticas, de amonio ni de malondialdehído (como marcador de estrés oxidativo). Sin embargo, se demostró un descenso en los metabolitos del óxido nítrico (nitros y nitritos) con MARS. La mortalidad intrahospitalaria fue la misma en los 2 grupos.

Otro ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado, analiza el efecto del MARS frente a la hemodiálisis convencional²³ en pacientes con SHR tipo I. Los 13 pacientes presentaban oligoanuria o anuria y un sodio urinario por debajo de 20 mmol/l, a pesar de tener un adecuado volumen intravascular. 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 síndrome hepatorenal (SHR) incluía oliguria y concentraciones bajas de sodio urinario, pero no seguía la definición propuesta por el Club Internacional de la Ascitis³⁴, por lo que probablemente se excluyó a algunos pacientes que cumplían criterios de SHR tipo I. Así, los pacientes de este estudio constituyen un subgrupo de especial gravedad y por tanto son los más difíciles de tratar, lo que puede explicar el hecho de que la mortalidad en el grupo control sea muy superior a la observada en otros trabajos. Además, el número de pacientes es muy pequeño y no se ha utilizado el tratamiento específico recomendado para esta afección (terlipresina, albúmina, TIPS). Otros estudios posteriores, aunque no controlados, en pacientes con SHR¹⁹⁻²¹ también han demostrado que tras el tratamiento MARS se produce un incremento de la presión arterial media, mejoría de la ascitis, de la encefalopatía hepática, del grado de Child-Pugh y de la oliguria presentes al inicio del estudio.

Fallo hepático agudo

El FHF es la forma más grave de fallo hepático agudo, y se asocia a una elevada mortalidad. La recuperación espontánea del hígado en estos casos puede darse hasta en un 30-40%, lo que dependerá de la etiología de base. Sin embargo, clínicamente es difícil determinar la función residual hepática en estos pacientes y la probabilidad de regeneración espontánea. Debido a esta variabilidad, el efecto del MARS en el curso del FHF puede ser impredecible. La recuperación del hígado puede deberse a la his-

toria natural de la enfermedad en ese paciente en particular y no al efecto del MARS. Por lo tanto, son necesarios amplios estudios prospectivos, aleatorizados y controlados para responder a esta pregunta fundamental. Parece que el MARS podría ser una herramienta útil en estos pacientes cuando se analizan parámetros clínicos, hemodinámicos y analíticos, al posibilitar la estabilización del paciente hasta el TH. En el fallo hepático agudo se recomienda realizar tratamientos continuos, una vez estabilizada la situación clínico-hemodinámica del paciente, tratamientos intermitentes.

En un estudio piloto no controlado, de fase I, se evaluó el tratamiento MARS en 9 pacientes que presentaban fallo hepático agudo candidatos a trasplante hepático urgente (5 pertenecían al estadio UNOS I y 4 al UNOS IIA)³⁵. La duración media de las sesiones MARS fue de $73,2 \pm 12,2$ h. El procedimiento se toleró bien en todos los pacientes y se objetivó un descenso significativo de los valores de amonio y creatinina, mejoría del grado de encefalopatía hepática e incremento del índice de Fisher (cociente entre aminoácidos ramificados y aromáticos). Además se produjo un incremento significativo del factor VII de la coagulación como marcador de síntesis hepática. De los pacientes UNOS I, uno recuperó la función hepática inicial y 3 fueron trasplantados. En otro centro en el que se realizó MARS en pacientes con fallo hepático fulminante³⁶, 4 pudieron ser trasplantados gracias a este soporte, y se confirmó el descenso significativo de los valores de amonio sérico y bilirrubina y la mejoría neurológica.

En otro estudio prospectivo controlado, en pacientes con fallo hepático hiperagudo, se objetivó una tendencia a la normalización de la hemodinámica sistémica y un descenso en el consumo de oxígeno en pacientes tratados con una sesión de MARS³⁷.

Se han comunicado también varios casos de «enfermedad de Wilson» de presentación fulminante³⁸⁻⁴¹ tratados inicialmente con MARS y posteriormente trasplantados con éxito (intervalo de tratamiento de 4 a 28 días). Se objetivó un descenso significativo de los valores de cobre sérico, bilirrubina y amonio, así como mejoría de la función renal y de la situación neurológica. Los descensos más significativos de los valores de cobre sérico se produjeron en las primeras 4 h de tratamiento.

También se han tratado con MARS, asociado al tratamiento convencional, varios pacientes con FHF debido a intoxicación aguda por paracetamol^{38,42-44}, envenenamiento por setas, fundamentalmente *Amanita phalloides*^{38,45-47}, intoxicación por fenitofina⁴⁸ y casos anecdóticos de pacientes con síndrome de Budd-Chiari de presentación aguda³⁸ y amiloidosis (fiebre mediterránea familiar)²⁴.

Pacientes con trasplante hepático

No existen muchos datos en la bibliografía médica de pacientes con TH tratados con MARS. Teóricamente podría ser útil al favorecer la recuperación completa del injerto, con lo que se podría evitar el retrasplante, o bien al mejorar parámetros clínicos, bioquímicos y hemodinámicos del pa-

ciente previamente a éste. Se han descrito tratamientos en pacientes con disfunción del injerto^{14,36,38}, con incremento de la presión intracraneal^{24,35,49}, o bien en trasplantes que presentan colestasis intrahepática progresiva^{14,18,35,36}. Otro problema que se plantea en estos pacientes es la monitorización estrecha de los valores de fármacos inmunodepresores ya que podrían verse reducidos con la diálisis de albúmina. Existe alguna experiencia de tratamiento MARS en pacientes con disfunción primaria del injerto después de la utilización de un segmento resultado de la partición hepática (trasplante Split). En un centro en el que se realizó tratamiento MARS en 4 pacientes con disfunción primaria del injerto y colestasis, 3 se recuperaron y 1 fue retrasplantado con éxito⁵⁰. En otro centro, se trató a un niño que presentó disfunción tras un trasplante segmentario⁵¹, y permitió la estabilización hasta el retrasplante 2 semanas después. De otros 6 pacientes con disfunción primaria del injerto y bilirrubina superior a 15 mg/dl tratados, 5 se recuperaron sin necesidad de retrasplante, y se objetivó mejoría neurológica y del INR con descenso del amonio y de la bilirrubina³⁶.

Prurito intratable en síndromes colestásicos crónicos

El prurito es un síntoma frecuente y muy invalidante en pacientes con colestasis, fundamentalmente en síndromes colestásicos crónicos (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis intrahepática benigna recurrente o atresia biliar). Tiene un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes y puede llevar incluso al suicidio, de forma que en ocasiones es indicación de TH independientemente de otros datos de insuficiencia hepática. El prurito leve suele responder al tratamiento con resino-colestiramina. Otros tratamientos propuestos incluyen fármacos inductores del sistema microsomal hepático, como el fenobarbital y la rifampicina, agentes antihistamínicos, dosis subhipnóticas de propofol, ondansetron y antagonistas opiáceos como la naloxona y la naltrexona. En ocasiones se recurre a la terapia fotodinámica y hay casos descritos de prurito intratable tratado con hemoperfusión con carbón activado, plasmaféresis e incluso *bypass* ileales. Desde la aparición del MARS se ha postulado su potencial capacidad para eliminar algunas sustancias, todavía no bien identificadas, que se acumulan en la colestasis a consecuencia de una excreción biliar defectuosa, lo que puede mejorar el prurito en estos pacientes.

Todavía existe poca experiencia de tratamiento en este grupo de pacientes, aunque ya se han publicado algunas series con buenos resultados, incluso en pacientes trasplantados⁵²⁻⁵⁶. La tolerancia al tratamiento es buena, si bien el efecto parece ser transitorio y varía de unos pacientes a otros.

Otras indicaciones

También se ha utilizado el sistema MARS en el tratamiento de pacientes con colestasis tras fallo cardíaco o ci-

rugía cardíaca⁵⁷ 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 sistémicas⁵⁸. Recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que compara el tratamiento MARS (n = 14) frente al tratamiento médico estándar (n = 13), en pacientes que presentan fallo hepático por bajo gasto tras shock cardiogénico en la cirugía cardíaca⁵⁹. La supervivencia en el grupo MARS fue del 50% frente al 32% en el grupo control, diferencia que no llegó a ser estadísticamente significativa. A pesar de tratarse de un grupo pequeño de pacientes, estos resultados podrían ser alentadores y deberían realizarse estudios con mayor número de pacientes.

Un reciente metaanálisis ha evaluado el efecto del MARS en la supervivencia de pacientes con FHF e IHCA⁶⁰. Tras un análisis detallado de la bibliografía existente hasta la fecha, únicamente se incluyeron 4 estudios aleatorizados y controlados, con un total de 67 pacientes y 2 estudios no aleatorizados (61 pacientes) para un posterior subanálisis. El MARS no parece reducir la mortalidad al compararse con el tratamiento estándar (riesgo relativo [RR] = 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,28-1,14; p = 0,11). La inclusión de los 2 estudios no aleatorizados sí parecía mejorar la supervivencia (RR=0,36; IC del 95%, 0,17-0,76; p = 0,007). Sin embargo, dado el escaso número de pacientes incluidos, es posible que la validez de las conclusiones sea limitada, por lo que son necesarios más ensayos adecuadamente diseñados para definir finalmente el papel del MARS en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática. En la tabla IV se resumen los estudios más significativos del tratamiento con MARS.

EFECTOS CLÍNICOS DE LA TERAPIA MARS

Aunque hasta la fecha no dispongamos de estudios que evalúen correctamente el efecto del MARS sobre la supervivencia de los pacientes con insuficiencia hepática, sí disponemos de datos que avalan su efecto favorable sobre distintos parámetros clínicos, entre los que se incluyen:

Situación hemodinámica sistémica y esplácica

Los pacientes tratados con MARS presentan un incremento significativo de la presión arterial media y de las resistencias vasculares sistémicas junto con un descenso del gasto cardíaco y del gradiente de presión venosa hepática^{23,25,61}.

Función cerebral

Se ha demostrado la mejoría del grado de encefalopatía hepática, tanto en el FHF como en la IHCA, el aumento del índice de Glasgow, el descenso de la presión intracraneal y del contenido de agua cerebral y el incremento del flujo sanguíneo cerebral^{14,17,19}. Es importante destacar que en el último congreso de la AASLD se presentaron los resultados preliminares del ensayo multicéntrico que se está

TABLA IV. Estudios prospectivos y controlados más importantes en la evaluación del tratamiento MARS

Estudio	Diseño	Población	Objetivo	Resultados
Stange et al (2000) ¹³	Prospectivo (serie de casos)	IHCA con colestasis intrahepática (bilirrubina > 20 mg/dl) (n = 26)	Mortalidad intrahospitalaria	UNOS 2a: 7/16 vivos UNOS 2b: 10/10 vivos
Mitzner et al (2000) ²³	Controlado, 2 centros	Síndrome hepatorenal tipo I (n = 13; 8 MARS/5 controles)	Mortalidad a los 30 días	Controles: 100% (día 7); MARS: 62,5% (día 7), 75% (día 30) (p < 0,01)
Heemann et al (2002) ³⁰	Aleatorizado, controlado, 2 centros	IHCA (n = 24; 12 MARS/12 controles)	Primario: reducción de bilirrubina Secundario: mortalidad intrahospitalaria	Mejoría de la bilirrubina y supervivencia 30 días: MARS 11/12, controles 6/12; p < 0,05
Jalan et al (2003) ¹⁶	Prospectivo (serie de casos)	IHCA por HAA (Maddrey > 32) (n = 8)	Mortalidad intrahospitalaria	Mejoría mortalidad 3 meses (esperada 76%, observada 27%) Supervivencia 3 meses: 4/8
Schmidt et al (2003) ³⁷	Aleatorizado, controlado, 1 centro	FHF (n = 13; 8 MARS/5 controles)	Evaluación hemodinámica y consumo de O ₂ con una sesión MARS	Normalización de parámetros hemodinámicos con MARS y descenso del consumo de O ₂
Sen et al (2004) ³³	Aleatorizado, controlado, 1 centro	IHCA alcohólica (n = 18; 9 MARS/9 controles)	Primario: reducción de citocinas, estrés oxidativo, óxido nítrico, amonio Secundario: parámetros clínicos (EH), mortalidad	Mejoría de EH y óxido nítrico con MARS pero no reducción de citocinas ni amonio Sin efecto en supervivencia: 5/9 defunciones en cada grupo

IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; FHF: fallo hepático fulminante; EH: encefalopatía hepática.

llevando a cabo en Estados Unidos sobre la influencia del MARS en la evolución de la encefalopatía hepática, y se demostró que éste mejora significativamente y de una forma más rápida la encefalopatía hepática grados 3 y 4 en comparación con el tratamiento médico estándar⁶².

Función hepática

En algunos estudios se ha documentado una mejoría de los parámetros de síntesis hepática (factor VII, actividad de protrombina, antitrombina III, colinesterasa y albúmina). Además el tratamiento MARS parece mejorar la ascitis y el índice de Child-Pugh^{23,35,36}.

Función renal

El MARS produce un descenso significativo de los valores de urea y de creatinina, incrementa la diuresis y parece mejorar el SHR^{16,23}.

CONCLUSIONES

El escaso número de estudios controlados y con un pequeño número de pacientes disponibles hasta la fecha no permite evaluar correctamente los beneficios del tratamiento con diálisis de albúmina (MARS). Sin embargo, este tratamiento tiene evidentes efectos clínicos, biológicos y hemodinámicos, tanto en pacientes con insuficiencia hepática aguda como crónica. Estos resultados son es-

timulantes y abren la posibilidad de disponer de un procedimiento que permita la recuperación transitoria o definitiva de algunas de las funciones de detoxificación del hígado lesionado. Además, este procedimiento podría contribuir a un mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de la IHCA. Sin embargo, son necesarios más estudios controlados y metodológicamente correctos que permitan establecer claramente las indicaciones de este procedimiento y su efecto sobre la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamath PS, Wiesner RH, Malindoc M, Kremers W, Thorneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
2. Stockman HB, Ijzermans JN. Prospects for the temporary treatment of acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:195-203.
3. Bishmuth H, Samuel D, Castaing D, Williams R, Pereira SP. Liver transplantation in Europe for patients with acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996;16:415-25.
4. Jalan R, Sen S, Williams R. Prospects for extracorporeal liver support. *Gut*. 2004;53:890-8.
5. Sundback CA, Vacanti JP. Alternatives to liver transplantation: From hepatocyte transplantation to tissue-engineered organs. *Gastroenterology*. 2000;118:438-42.
6. Allen WA, Hassaneim T, Bathia SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology*. 2001;34:447-55.
7. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs*. 1993;17:809-13.
8. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J*. 1993;39:621-5.

9. Stange J, Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver. *Int J Artif Organs*. 1996;19:677-91.
10. Stange J, Mitzner S, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular Adsorbent Recycling System (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artificial Organs*. 1999;23:319-30.
11. 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 Nephrol*. 2001;12:S75-S82.
12. Steiner C, Zinggrebe A, Viertler A. Experiences with MARS therapy in liver disease: analysis of 385 patients of the International MARS Registry. *Hepatology*. 2003;38:239A.
13. Stange J, Mitzner S, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Look J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl*. 2000;6:603-13.
14. 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 Nephrol*. 2001;12:S75-S82.
15. Seige M, Kreymann B, Jeschke B. Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. *Transplant Proc*. 1999;31:1371-5.
16. 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.
17. 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.
18. Gaspari R, Pennisi MA, Mignani V, et al. Artificial liver support as a bridge to orthotopic liver transplantation in a case of acute liver dysfunction on nonalcoholic steato-hepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*. 2001;39 Suppl S2:15-7.
19. Mitzner S, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Korten G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during Albumin Dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System. *Ther Apher*. 2001;5:417-22.
20. 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.
21. Stange J, Mitzner S, Klammt S, Look J, Treichel U, Gerken G, et al. New extracorporeal liver support for chronic liver disease complicated by cholestasis-results of a prospective controlled randomized two center trial. *J Hepatol*. 2001;34:45 A1289.
22. Stange J, Mitzner S, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Look J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl*. 2000;6:603-13.
23. 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.
24. Sorkine P, Abraham RB, Szold O, Biderman P, Kidron A, Merchav H, et al. Role of molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med*. 2001;29:1332-6.
25. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Larsen FS, Stange J, Hansen BA. Improvement of systemic vascular resistance and arterial pressure in patients with acute on chronic liver failure during treatment with the molecular adsorbent recycling system. *Hepatology*. 2000;32:401A.
26. Avilés J, Maciá M, Pérez F, Moreno A, Navarro JF, Morales S, et al. Efficacy of MARS in 3 patients with hepatorenal syndrome and hepatic encephalopathy: first experience in Spain. *Z Gastroenterol*. 2001;39 Suppl:20-1.
27. Oliviero A, Mercurio G, Pilato F, Accurso A, Saturno E, Pennisi MA, et al. Motor cortex excitability in severe liver failure: effects of Molecular Adsorbents Recycling System. *Z Gastroenterol*. 2001;39 Suppl:47.
28. Jalan R, Kapoor D, Steiner C, Williams R. MARS in decompensated alcoholic liver disease with multiorgan failure. *Z Gastroenterol*. 2001;39 Suppl:12.
29. Ullench H, Avenhaus W, Menzel J, Lerch M, Domschke W. Employment of MARS (Molecular Adsorbents Recycling System) for replacement of liver detoxification function up to orthotopic liver transplantation. *Z Gastroenterol*. 2001;39 Suppl:46.
30. Heemann U, Treichel U, Look J, Philipp T, Gerken G, Broelsch C, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury leading to severe hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2002;36:949-58.
31. Kamath PS. Is there life in MARS? *Hepatology*. 2002;36:1017-9.
32. Sen S, Jalan R, Williams R. Extracorporeal albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: will it stand the test of time? *Hepatology*. 2002;36:1014-6.
33. Sen S, Davies N, Mookerjee R, Cheshire L, Hodges S, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomised controlled study. *Liver Transpl*. 2004;10:1109-19.
34. Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23:164-76.
35. Awad SS, Swaniker F, Magee J, Punch J, Bartlett RH. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery*. 2001;130:354-62.
36. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Peritore 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.
37. Schmidt L, Wang L, Hansen B, Larsen F. 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.
38. 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.
39. Kreymann B, Seige M, Schweigart U, Kopp KF, Classen M. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transpl: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol*. 1999;31:1080-5.
40. Manz T, Bisse E, Ochs A, Cicco A, Grotz W. MARS for the treatment of fulminant Wilson crisis. *Z Gastroenterol*. 2001;39 Suppl 2:49.
41. 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 Transplantation*. 2002;8:962-7.
42. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH. Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:316-7.
43. Siewert-Delle A, Henriksson BA, Baeckmann L. Albumin dialysis with the MARS for a patient with acute liver failure due to paracetamol intoxication: a case report. *Z Gastroenterol*. 2001;39 Suppl:48.
44. Koivusalo A, Yildirim Y, Vakkuri A, Lindgren L, Hockerstedt K, Isoniemi H. Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdoses of paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:1145-50.
45. Shi Y, He J, Chen S, Zhang L, Yang X, Wang Z, et al. MARS: optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning –a case report. *Liver*. 2002;22 Suppl 2:78-80.
46. 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.
47. Wu B, Wang M. Molecular Adsorbent Recirculating System in dealing with maternal *Amanita* poisoning during the second pregnancy trimester: a case report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004;3:152-4.
48. Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, Mookerjee RP, Cooper CE, Patsalos PN, et al. Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia*. 2003;44:265-7.

49. Abraham RB, Szold O, Merhav H, Biderman P, Kidron A, Nakache R, et al. Rapid resolution of brain edema and improvement cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. *Transplant Proc.* 2001;33:2897-9.
50. Loock J, Treichel U, Gerken G, Broelsch CE, Phillip T, Heemann U. Treatment of split liver recipients with poor graft function by albumin dialysis (MARS). *Z Gastroenterol.* 2001;39 Suppl S2:18-9.
51. Kasakoff L, Hommann M, Wagner T, König V, Schmidt K, Scheele J. Application of artificial liver support (MARS) after split-liver transplantation in an infant. *Z Gastroenterol.* 2001;39 Suppl:50.
52. Huster D, Schubert C, Achenbach H, Caca K, Mössner J, Berr F. Successful clinical application of extracorporeal albumin dialysis in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *Z Gastroenterol.* 2001;39 Suppl:13-4.
53. Maciá M, Avilés J, Navarro J, Morales S, García J. Efficacy of Molecular Adsorbent Recirculating System for the treatment of intractable pruritus in colestasis. *Am J Med.* 2003;114:62-4.
54. Doria C, Mandalá L, Smith J, Vitale C, Lauro A, Gruttadauria S, et al. Effect of Molecular Adsorbent Recirculating System in hepatitis C virus related intractable pruritus. *Liver Transpl.* 2003;9:437-43.
55. Bellmann R, Graziadei I, Feistritz C, Schwaighofer H, Stellaard F, Sturm E, et al. Treatment of refractory cholestatic pruritus after liver transplantation with albumin dialysis. *Liver Transpl.* 2004;10:107-14.
56. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Caballería L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004;2:1105-10.
57. Notohamiprodjo M, Kizner L, El-Banayosy A, et al. Use of the MARS system in liver failure after heart surgery. *J Anaesth Intensivbehandl.* 2001;8:96-7.
58. Notohamiprodjo M, Banayosy A, Kizner L, Schuller V, Korfer R. One year experience with MARS therapy in patients with multiorgan failure in Cardiac Center Bad Oeynhausen. *Z Gastroenterol.* 2001;39 Suppl S2:51.
59. 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. *ASAIOJ.* 2004;50:332-7.
60. 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.
61. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincón D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic hemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver International.* 2003;23:1-5.
62. Hassanein T, Tofteng F, Brown R, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Efficacy of albumin dialysis (MARS) in patients with cirrhosis and advanced grades of hepatic encephalopathy: a prospective, controlled, randomized multicenter trial. *Hepatology.* 2004;40 Suppl 1:508A.