CASO CLÍNICO

Diálisis con albúmina MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) como puente para el trasplante hepático en insuficiencia hepática fulminante: presentación de 3 casos

Jorge Contreras B^{1,2}, Jaime Poniachik T¹,
Dan Oksenberg R¹, Claudia Cortés M³,
José Miguel Valera M¹, Alejandro Coterá F⁴,
Alejandro Pacheco D⁴, Erico Segovia S⁴,
María Eugenia Sanhueza V⁴, Andrés Boltansky B⁴,
Jorge Rojas C⁵, Julia Guerrero^{2,3}, Juan Carlos Díaz J⁵.

*Albumin dialysis MARS (Molecular
Adsorbent Recirculating System) in
acute liver failure, before liver
transplantation. Report of three cases*

The most successful therapy for acute liver failure is liver transplantation. However, due to the low number of donors, organ support therapies need to be used as a bridge to liver transplantation. Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) is a dialysis treatment that uses a recirculating dialysate containing albumin. This allows the removal of both hydrosoluble and albumin-related substances. This system improves hepatic encephalopathy, renal dysfunction and some clinical parameters in acute liver failure, but there is no clear decrease in mortality. We report three women aged 23, 21 and 61 years, that were subjected to liver transplantation, in whom this therapy was successfully used (Rev Méd Chile 2004; 132: 601-7).

(Key Words: Dialysis; Liver failure, acute; Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS))

Recibido el 12 de septiembre, 2003. Aceptado en versión corregida el 21 de enero, 2004.

¹Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Alemana de Santiago. ³Unidad de Paciente Crítico y ⁴Sección de Nefrología, Departamento de Medicina, ⁵Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Correspondencia a: Dr. Jorge Contreras Basulto. Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago. Fono: 6788350. Fax: 6788349. E-mail: jcontreras@ns.hospital.uchile.cl

La insuficiencia hepática fulminante (IHF) es una enfermedad con una elevada mortalidad, la que fluctúa entre 40 y 80%^{1,2}. Se presenta con una rápida evolución a la disfunción orgánica múltiple con encefalopatía hepática progresiva asociada a edema cerebral, alteraciones de la coagulación, insuficiencia renal aguda, compromiso hemodinámico y aparición de infecciones^{3,4}. La única terapia que ha demostrado mejorar el pronóstico de los casos más graves es el trasplante hepático^{5,6}.

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

Desde hace algunos años se vienen utilizando sistemas de depuración hepática extracorpóreos biológicos y no biológicos.

El sistema no biológico más utilizado en la actualidad, es la diálisis con albúmina MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), la que se encuentra disponible comercialmente desde 1999⁷. En IHF, ha sido utilizada como puente previo al trasplante hepático o en espera de la recuperación espontánea de la función hepática. Este sistema depurador ha demostrado mejorar algunos parámetros clínicos, como la encefalopatía hepática y la insuficiencia renal funcional asociada a la IHF, además de parámetros de laboratorio como la bilirrubina, el amonio plasmático, la creatinina y el nitrógeno ureico. Sin embargo, aún es controversial si existe algún beneficio en la mejoría de la sobrevida de estos pacientes⁸.

Presentamos en este artículo tres casos de diálisis con albúmina MARS en IHF como puente para trasplante, efectuados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile durante el año 2003 y que corresponden a los primeros practicados en nuestro país.

Caso clínico 1. Mujer de 23 años con antecedentes de hepatitis aguda por flutamida en el año 2000. Permaneció asintomática hasta marzo de 2003, momento en el que comenzó cuadro caracterizado por compromiso del estado general (CEG), ictericia, coluria y acolia. Se le diagnosticó hepatitis aguda por virus A. A la cuarta semana de evolución la paciente se hospitalizó por ictericia persistente, mayor CEG, caída de la protrombina (PT) y aparición de encefalopatía hepática. Los

exámenes evidenciaron: bilirrubina total (BT) 22 mg/dl, bilirrubina directa (BD) 15 mg/dl, aminotransferasa pirúvica (GPT) 1534 U/L, aminotransferasa oxaloacética (GOT) 1065 U/L, fosfatasas alcalinas (FA) 171 U/L, gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) 24 U/L, PT 38%, creatinina (CR) 0,94 mg/dl, nitrógeno ureico (BUN) 4 mg/dl. Evolucionó a encefalopatía hepática grado 4. Se inició monitoreo de la presión intracraneana (PIC) a través de catéter subdural (la que fue siempre normal), monitoreo hemodinámico invasivo y conexión a ventilación mecánica. Se inició diálisis con albúmina MARS completando un total de 18 h en dos sesiones. Hubo mejoría de la encefalopatía hasta grado 2 a 3 con desaparición de los signos de descerebración y un descenso en la BT de 28 a 23 mg/dl (Figura 1). Paralelamente se utilizó flumazenil y naloxona para revertir el efecto de las benzodiacepinas y los opiáceos utilizados para la sedación. Apareció insuficiencia renal oligoanúrica. La paciente recibió trasplante hepático donante cadáver al tercer día del ingreso. Evolucionó con recuperación de la función renal y de la encefalopatía, con rechazo agudo celular que fue tratado con bolos de metilprednisolona y fue dada de alta 10 días postrasplante, sin otras complicaciones.

Caso clínico 2. Mujer de 21 años sin antecedentes mórbidos. En mayo de 2003 comenzó con CEG, ictericia y dolor abdominal. Cuatro semanas después apareció mayor CEG, ictericia y encefalopatía hepática grado 1. Los exámenes al ingreso fueron: Hcto 20%, reticulocitos 3,5%, BT 52 mg/dl, BD 30 mg/dl, GPT 43 U/L, GOT 101 U/L, FA 12 U/L, GGT 173 U/L, PT 18%, CR 1,1 mg/dl, BUN 22 mg/dl. Ante sospecha clínica de enfermedad de Wilson se solicitó cupremia, la que resultó en 169 µg/dl (VN: 80-155 µg/dl), cupruria 378 µg/24 h (VN: 70-140 µg/24 h) y ceruloplasmina 6,9 mg/dl (VN: 25-63 mg/dl). La paciente evolucionó con encefalopatía hepática progresiva llegando a grado 3, hemólisis e insuficiencia renal aguda no oligúrica, requiriendo conexión a ventilación mecánica y monitoreo invasivo. Se inició manejo combinado con sesiones de plasmaféresis (2 sesiones) y de diálisis con albúmina MARS (2 sesiones de 12 h cada una) en forma alternada, en un período de 72 h. Con ello se logró un descenso en los niveles de bilirrubina total de 59,8 a 37 mg/dl. Tras la segunda sesión de plasmaféresis se observó un ascenso de los niveles de bilirrubina total desde 31 hasta 37 mg/dl (Figura 2) y en lo

FIGURA 1. Evolución de exámenes paciente 1.

FIGURA 2. Evolución de exámenes paciente 2.

clínico una mantención en el grado de encefalopatía. Se realizó trasplante hepático donante cadáver en forma exitosa al cuarto día del ingreso. Recuperó la función renal y el estado neurológico. Evolucionó con fistula biliar anastomótica que se manejó con endoprótesis biliar vía endoscópica. Fue dada de alta 16 días postrasplante.

Caso clínico 3. Mujer de 61 años, con depresión, en tratamiento con clomipramina y cistitis en tratamiento con nitrofurantoína. Inició cuadro de CEG e ictericia en agosto de 2003, diagnosticándose hepatitis aguda de posible causa farmacológica. A las dos semanas apareció fiebre y encefalopatía hepática rápidamente progresiva hasta llegar a grado 3. Los exámenes de ingreso mostraron BT 34,6 mg/dl, BD 24,4 mg/dl, GPT 1128 U/L, GOT 1044 U/L, FA 144 U/L, GGT 50 U/L, PT 27%, CR 1,3 mg/dl, BUN 8 mg/dl. Se realizó monitoreo hemodinámico invasivo, ventilación mecánica y monitorización de la PIC que fue siempre normal. Se inició terapia antibiótica con sulbactam-cefoperazona y vancomicina. Se instaló diálisis con albúmina MARS por 13 h observándose un des-

censo de BT de 34 a 22 mg/dl (Figura 3). Se constató una mantención en el grado de encefalopatía hepática y aparición de insuficiencia renal aguda oligúrica. Se realizó trasplante hepático donante cadáver al segundo día del ingreso. Se recuperó la encefalopatía hepática y la función renal. Evolucionó sin complicaciones siendo dada de alta al décimo día.

DISCUSIÓN

El sistema de diálisis con albúmina MARS consiste en una técnica de hemodiafiltración extracorpórea que utiliza un dializado de albúmina que facilita la remoción de moléculas unidas a la albúmina y también de moléculas hidrosolubles⁷. Utiliza un acceso veno-venoso por catéter y una máquina de hemodiálisis convencional que propulsa la sangre hacia un filtro de alto flujo impermeable a la albúmina (MARS flux; Teraklin AG) y un monitor adicional (MARS monitor; Teraklin AG, Rostock, Alemania) que propulsa el circuito cerrado de albúmina (600 ml de albúmina humana Grifols al

FIGURA 3. Evolución de exámenes paciente 3.

20%) (Instituto Grifols SA. Barcelona, España) que pasa por el circuito de dializado del filtro sanguíneo y es regenerada, primero circulando por un dializador contra una solución de dializado con bicarbonato (impulsado por la máquina de hemodiálisis convencional) y posteriormente a través de una columna con resina de intercambio aniónico y por último por otra columna de carbón activado (Figura 4)⁹.

Las moléculas que pueden ser filtradas por este sistema y que no son depuradas por el hígado en la IHF son el amonio, la bilirrubina, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena intermedia y corta, IL-6 y TNF alfa entre otros^{7,9}.

El sistema MARS puede utilizarse en forma continua o en sesiones intermitentes de 6 a 24 h cada una.

En la paciente del caso clínico 1 se realizaron dos sesiones con un total de 18 h previo al trasplante hepático. Luego de éstas se demostró una caída en la BT de 5 mg/dl y se evidenció una mejoría en el estado neurológico desde encefalopatía hepática grado 4 con signos de descerebración, hasta encefalopatía grado 2-3. Sin embargo, se le administró naloxona y flumazenil para

revertir el efecto de las benzodiacepinas y los opiáceos que fueron utilizados como sedación para instalar el captor de PIC, por lo que es posible que el beneficio de la terapia MARS, en este caso, esté sobrestimado. Se ha descrito mejoría parcial en la condición neurológica de los pacientes que han sido sometidos a terapia MARS^{10,11}. Posteriormente, la paciente del caso 1 recibió rápidamente un trasplante hepático donante cadáver después de 18 h de terapia MARS, probablemente el potencial beneficio de esta terapia sea mayor cuando el período de espera pretrasplante sea más prolongado.

En la paciente del caso 2, se realizaron dos sesiones de terapia MARS alternadas con dos sesiones de plasmaféresis. Esta fue indicada frente a la sospecha clínica de enfermedad de Wilson de presentación fulminante (que fue posteriormente confirmada con cobre total aumentado de 534 µg/gr VN <200 µg/gr en hígado explantado), con el objetivo de retirar cobre plasmático. En este caso, se demostró una caída de BT de 23 mg/dl luego de la combinación de terapia MARS y plasmaféresis. Después de la última sesión de terapia MARS, se evidenció un ascenso de la bilirrubina total de 31 a 37 mg/dl que pudiera ser explicado por una

FIGURA 4.

redistribución de bilirrubina desde los distintos compartimentos hacia el intravascular. La encefalopatía hepática, en este caso, se mantuvo estable en grado 2-3 sin progresión al coma y la paciente recibió un trasplante hepático donante cadáver exitoso.

Se ha demostrado que la terapia MARS es capaz de disminuir los valores de amonio plasmático¹², sin embargo en nuestros casos solo en la paciente 1 fue posible medir la amonemia antes y después de la terapia MARS, no observándose su disminución.

En el caso 3, se realizó una sesión de diálisis con albúmina MARS de 13 h y se demostró también una caída de BT de 12 mg/dl, la PT no se modificó y se registró un descenso en la CR y BUN, como en los otros dos pacientes.

En esta primera experiencia de diálisis con albúmina MARS se observaron resultados satisfactorios, objetivados en la disminución de los niveles plasmáticos de bilirrubina total, creatinina y nitrógeno ureico. Además, se observó una tendencia a la disminución del grado de encefalopatía hepática. Esto permitió un puente de tiempo en espera del trasplante hepático, el que se realizó de manera exitosa en los tres casos. Sin embargo, no es posible afirmar, debido al corto período de espera antes del trasplante en estos pacientes, que esta terapia tenga un beneficio significativo en la disminución de la morbilidad. Un mayor beneficio podría ser observado cuando los tiempos de espera sean más prolongados y sea necesario reemplazar parcialmente la función he-

pática depuradora, antes que las complicaciones neurológicas sean irreversibles o que aparezcan complicaciones infecciosas, que contraindiquen el trasplante hepático.

Debemos señalar además, que esta terapia es de alto costo, por lo tanto es obligatorio realizar una estricta selección de los pacientes, cuando existe riesgo vital y no es posible realizar otra terapia efectiva previa al trasplante.

La diálisis con albúmina MARS no sólo está siendo utilizada en IHF como puente para el trasplante¹³, también se utiliza en la descompensación aguda de pacientes cirróticos incluidos el síndrome hepatorenal¹⁴⁻¹⁶, hepatitis alcohólica¹⁷, disfunción primaria del injerto postrasplante hepático y en la insuficiencia hepática post-hepatectomía¹⁸. La diálisis con albúmina MARS ha mostrado un beneficio evidente en la mejoría de la encefalopatía hepática, hipertensión intracraneana y en los parámetros hemodinámicos de los pacientes con IHF¹⁹. En nuestros pacientes se observó que la presión arterial media, el gasto cardíaco, la resistencia vascular sistémica y la presión de capilar pulmonar se mantuvieron estables durante y después de la terapia MARS. Ninguno de nuestros pacientes requirió drogas vasoactivas. No obstante, existe la necesidad de realizar una mayor cantidad de estudios controlados, con un mayor número de pacientes, para establecer el verdadero rol de la terapia MARS en la insuficiencia hepática y así poder demostrar si ofrece algún beneficio en la sobrevida.

REFERENCIAS

1. GILL RQ, STERLING RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 191-8.
2. LEE W. Acute liver failure. *New Engl J Med* 1993; 329: 1862-72.
3. ROLANDO N, HARVEY F, BRAHM J, PHILPOTT-HOWARD J, ALEXANDER G, GIMSON A ET AL. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990; 11: 49-53.
4. PONIACHIK J, QUERA R, LUI A. Insuficiencia hepática fulminante. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 691-8.
5. NEUBERGER J. Liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl 1): 198-207.
6. O'GRADY JG, ALEXANDER GJ, HAYLLAR KM, WILLIAMS R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
7. 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.
8. 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.
9. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, PESZYNSKI P, SCHMIDT R, NOLDGE-SCHOMBURG G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating

- system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (suppl 17): S75-82.
10. MITZNER S, LOOCK J, PESZYNSKI P, KLAMMT S, MAJCHER-PESZYNSKA J, GRAMOWSKI A ET AL. Improvement in central nervous system functions during treatment of liver failure with albumin dialysis MARS. A review of clinical, biochemical and electrophysiological data. *Metabol Brain Dis* 2002; 17: 663-75.
 11. JALAN R, WILLIAMS R. Improvement of cerebral perfusion after MARS therapy: Further clues about the pathogenesis of hepatic encephalopathy? *Liver Transpl* 2001; 7: 713-5.
 12. STEINER C, MITZNER S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver* 2002; 22 (suppl 2): 20-5.
 13. NOVELLI G, ROSSI M, PRETAGOSTINI R, POLI L, NOVELLI L, BERLOCOC P ET AL. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 2002; 22 (suppl 2): 43-7.
 14. HEEMANN U, TREICHEL U, LOOCK J, PHILIPP T, GERKEN G, MALAGO M ET AL. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949-58.
 15. KAPOOR D, WILLIAMS R, JALAN R. MARS: a new treatment for hepatorenal failure. Molecular adsorbent and recirculating system. *Gastroenterology* 2000; 119: 1799-800.
 16. MITZNER SR, STANGE J, KLAMMT S, RISLER T, ERLEY CM, BADER BD ET AL. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277-86.
 17. 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.
 18. KELLERSMANN R, GASSEL H-J, BÜHLER C, THIEDE A, TIMMERMANN W. Application of molecular adsorbent recirculating system in patients with severe liver failure after hepatic resection or transplantation: initial single-centre experiences. *Liver* 2002; 22 (suppl 2): 56-8.
 19. SCHMIDT LE, SORESENSEN VR, SVENDSEN LB, HANSEN BA, LARSEN FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001; 7: 1034-9.