

MARS (*molecular adsorbent recirculating system*) como asistencia extracorpórea hepática en el fracaso hepático agudo grave de etiología enólica

J.M. MORA, R. OLMEDO^a, E. CURIEL, J. MUÑOZ, M. HERRERA Y G. SÉLLER

Servicio de Medicina Intensiva. ^aServicio de Digestivo. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

La insuficiencia hepática aguda con criterios de gravedad y etiología enólica es un cuadro de amplia distribución mundial, con una elevada mortalidad, aproximadamente el 50%, y requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La hepatitis alcohólica aguda grave está definida por un valor de Maddrey score > 32 y/o encefalopatía espontánea.

Junto al tratamiento clásico con corticoides y suplementos nutricionales, abstinencia alcohólica y otros, como las terapias anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) introducimos el MARS (*molecular adsorbent recirculating system*) como sistema de asistencia extracorpórea hepática con función de detoxificación, que se presenta como una medida de soporte que permite mantener al paciente en buenas condiciones hasta la disponibilidad de un órgano o hasta la recuperación funcional del hígado nativo.

En nuestro caso, el MARS ha mostrado unos resultados espectaculares y, sobre todo, mantenidos en el tiempo, asociado al resto de las medidas terapéuticas propias a esta patología.

PALABRAS CLAVE: *insuficiencia hepática aguda, hepatitis alcohólica, MARS.*

MARS (MOLECULAR ADSORBENT RECIRCULATING SYSTEM) AS HEPATIC EXTRACORPOREAL CARE IN SERIOUS ACUTE LIVER FAILURE OF ALCOHOLIC ETIOLOGY

Acute liver failure with criteria of seriousness and alcoholic etiology is a picture of worldwide distribution, with an elevated mortality, of approximately 50%, that requires admission to the ICU. Acute serious alcoholic hepatitis is defined by a Maddrey score value > 32 and/or spontaneous encephalopathy.

Together with the classical treatment with corticosteroids and nutritional supplements, alcoholic abstinence and others such as anti-TNF therapy, we introduce MARS (Molecular Adsorbent recirculating System) as a extracorporeal liver assistance system with detoxification function, that is presented as a support measure that makes it possible to maintain the patient in good conditions until an organ becomes available or until the functional recovery of the native liver.

In our case, MARS has shown some spectacular results and above all, results maintained over time, associated to the rest of the therapeutic measures characteristic of this disease.

KEY WORDS: *acute liver failure, alcoholic hepatitis, MARS.*

Correspondencia: J.M. Mora Ordóñez.
Avda. Andalucía, 146.
Urbanización Pinos de Alhaurín.
Alhaurín de la Torre.
29130 Málaga. España.
Correo electrónico: jumol11975@hotmail.com.

Manuscrito aceptado el 6-II-2006.

INTRODUCCIÓN

La hepatopatía alcohólica comprende un amplio espectro de lesiones que van desde la esteatosis simple hasta la cirrosis, con estadios intermedios de fibrosis y hepatitis.

La clínica es variable, no siendo rara la presentación asintomática. Las variables que se asocian a

mal pronóstico son: bilirrubinemia elevada, baja tasa de protrombina, ascitis, encefalopatía, insuficiencia renal e infección bacteriana coexistente. En estos casos, la mortalidad se cifra en torno al 50%. Maddrey et al describieron una función discriminante (FD), para catalogar como grave una hepatitis alcohólica: $FD = 4,6 \times (\text{tiempo. protrombina paciente} - \text{tiempo. protrombina control} + \text{bilirrubina sérica [mg/dl]})$. Un valor superior a 32 pronostica una elevada mortalidad a corto plazo¹.

Al tratamiento clásico de abstinencia alcohólica, corticoides y suplemento nutricional se añade terapia anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF) con pentoxifilina (400 mg por vía oral cada 8 horas) que, además de disminuir la viscosidad de la sangre y la agregación plaquetaria, actúa como inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, aumentando las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina y guanosina e inhibiendo finalmente la producción de TNF-alfa²⁻⁴.

Como innovación al tratamiento, en nuestro centro utilizamos el *molecular adsorbent recirculating system* (MARS) en pacientes hepatópatas crónicos con reagudización del fallo hepático⁵ y en pacientes con fallo hepático de etiología alcohólica^{6,7}. El MARS se utiliza como sistema de asistencia extracorpórea hepática con la finalidad única de detoxificación, con la intención de eliminar aquellas sustancias a las que se les atribuyen efectos clínicos en el cuadro de insuficiencia hepática^{8,9}, y como medida de soporte que permite mantener al paciente en buenas condiciones hasta la recuperación funcional del hígado nativo o hasta la disponibilidad de un órgano. Actualmente también se aplica en disfunciones de trasplante¹⁰⁻¹³.

El MARS se compone de 3 circuitos: a) sanguíneo a 150-200 ml/minuto con dializador capilar de alta permeabilidad; b) albúmina al 20%, 600 ml, con un flujo de 150 ml/hora y c) sistema de depuración extrarrenal: hemodiafiltración (HDF) veno-venosa continua. La técnica consiste en la realización de una diálisis con baño de albúmina y membrana de gran tamaño de poro y posteriormente un tratamiento de HDF convencional sobre la albúmina. En un primer circuito se extrae la sangre del paciente con toxinas lipofílicas unidas a proteínas (bilirrubina), que son absorbidas continuamente a un lado de la membrana por la solución de albúmina al 20%, pasando también la membrana moléculas de tamaño medio. Esta solución de albúmina cargada de productos tóxicos sufre un tratamiento de HDF para eliminar las moléculas hidrosolubles (creatinina, urea y amonio) y posteriormente se regenera su capacidad ligadora de toxinas lipofílicas pasando a través de una columna de carbón activo y una segunda de resina de intercambio aniónico. Con este sistema se consiguen aumentar las moléculas eliminadas, incluyendo en el perfil de aclaramiento moléculas de tamaño medio y sobre todo aquellas que son transportadas por la albúmina. La regeneración de la albúmina hace que el tratamiento sea factible en el aspecto económico. Además ofrece un alto nivel de

seguridad, siendo muy bien tolerada y con menos efectos secundarios que la diálisis¹⁴⁻¹⁸.

CASO CLÍNICO

Hombre de 42 años, bebedor de más de 100 g de etanol al día, sin otros antecedentes de interés, que refiere un cuadro de 3 días de evolución (coincidiendo con un aumento en la ingesta habitual de alcohol) de febrícula, ictericia, dolor abdominal en hipocondrio derecho y distensión abdominal. En la exploración física destaca: ictericia muco-cutánea franca, encefalopatía grado I y ascitis. No se aprecia aumento del hígado, ni del bazo. La auscultación cardiorrespiratoria era normal. En la analítica de ingreso se obtuvieron los siguiente resultados: leucocitos 26.820 por μl (neutrófilos, 77%), actividad de protrombina 40%, creatinina plasmática 1,9 mg/dl; urea 91mg/dl; bilirrubina total 21mg/dl; AST 164 U/l; ALT 103 U/l; GGT 152 UI/dl. Marcadores virales hepáticos negativos. La radiografía de tórax mostró un infiltrado alveolar basal derecho y la ecografía abdominal un hígado pequeño, con ecogenicidad aumentada y estructura homogénea; vía biliar normal; vena porta permeable, esplenomegalia, abundante ascitis. En la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen se pudo apreciar un hígado pequeño de contorno lobulado.

Con el juicio clínico de hepatitis alcohólica aguda sobre hepatopatía crónica con criterios de gravedad y Maddrey *score* de 71 ingresa en el servicio de digestivo. Se instaura un tratamiento con corticoides, nutrición enteral y antibioterapia empírica. Al quinto día de estancia se observa una progresión de la encefalopatía hepática hasta grado III y fracaso renal agudo en el contexto de un síndrome heparotorrenal tipo I. En la analítica se aprecia un empeoramiento de la función renal con valores de creatinina plasmática de 4,19 mg/dl; urea 140 mg/dl y bilirrubina total de 35,3 mg/dl, persistiendo los valores elevados de transaminasas y la alteración en el tiempo de protrombina.

Se añade al tratamiento pentoxifilina, (como terapia anti-TNF), terlipresina y albúmina, (como tratamiento para el SHR tipo I) y MARS, previa solicitud de consentimiento informado.

Realizamos 3 sesiones, a días alternos, con ingreso del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para cada sesión. La duración aproximada de cada sesión fue 12 horas o hasta la coagulación del filtro. Se utilizó acceso venoso femoral, usado exclusivamente para este fin. La técnica de reemplazo renal asociada fue HDF veno-venosa continua. La anticoagulación fue variable con epoprostenol sódico 5 ng/kg/minuto, con heparina Na 5U/kg/hora o con ambos. El enfermo estuvo hemodinámicamente estable durante las sesiones, sin incidencias destacables.

RESULTADOS

Se observó una mejoría progresiva tanto en la analítica como en la clínica, tras cada sesión de

TABLA 1. Seguimiento analítico: ingreso, 3 sesiones de MARS y 30 días post-MARS

Parámetros	Ingreso	Primera sesión MARS		Segunda sesión MARS		Tercera sesión MARS		30 días post MARS
		Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	
Bilirrubina total mg/dl	21	35,3	18	13,48	10,11	11,24	8,81	2
Creatinina mg/dl	1,9	4,19	2,6	2,38	1,42	1,56	1,02	1
Urea mg/dl	91	140	92	112	73	84	58	35
Amonio ng/dl		55	28	24	73	84	58	10
Albumina g/dl	1,8	2,2	2,2	2,4	2,2	2,5	2,8	2
Actividad protrombina %	40	53	53	48	53	21	51	60
GOT U/l	164	108	71	109	89	89	93	35
GPT U/l	103	82	64	81	74	77	77	42
GGT U/l	152	362	279	342	288	286	267	
Fosfatasa alcalina U/l	153	204	159	204	196	177	200	
Plaquetas/mm ³	225.000	166.000	181.000	148.000	132.000	177.000	158.000	170.000

MARS: molecular adsorbent recirculating system.

MARS, que se mantuvo al alta hospitalaria, 30 días después de la última sesión (tabla 1) (figs. 1 y 2).

La relación de los valores al ingreso en la UCI y al alta fue: a) de encefalopatía grado III a ausencia de encefalopatía; b) índice de CHILD de 11 a 5; c) índice *United Network for Organ Sharing* de grado 2 a grado 4; d) bilirrubina de 35, 2 a 2 mg/dl; e) creatinina de 4,19 a 1 mg/dl; f) urea de 140 a 35 mg/dl; g) amonio de 55 a 10 ng/dl; h) AST de 164 a 35 U/l; i) ALT de 103 a 42U/l; j) actividad de protrombina del 40 a un 60%; l) factor V de 39 a 89%; m) albúmina de 1,8 a 2 ng/dl.

Esta situación se mantiene 30 días después de la última sesión de MARS.

DISCUSIÓN

La depuración con MARS consigue aumentar las moléculas eliminadas, incluyendo en el perfil de aclaramiento moléculas de tamaño mediano y sobre todo aquellas que son transportadas por la albúmina y, por tanto, no eliminables con técnicas de depuración convencional.

La característica diferencial de esta técnica radica en la posibilidad de recircular la albúmina tras su regeneración por depuración mediante carbón activo y resinas, haciendo que el tratamiento sea además de eficaz, económicamente asumible. La relativa sencillez de uso para grupos familiarizados

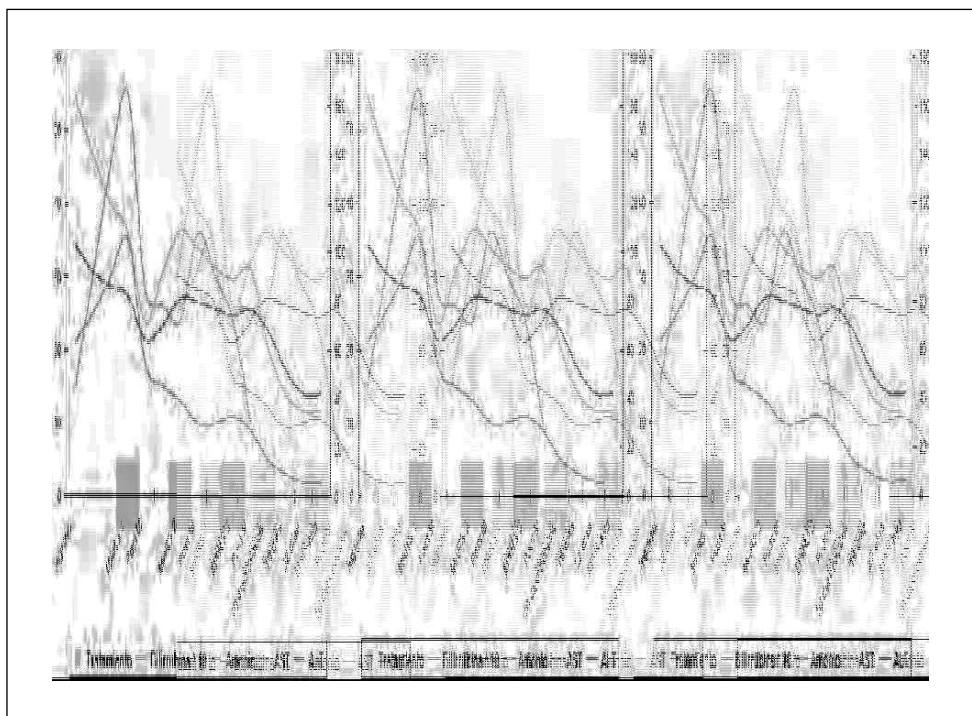


Figura 1. Depuración de toxinas unidas a albúmina. Bioquímica hepática, seguimiento desde el ingreso hasta el alta. Calendario en abscisa. Valores de bilirrubina y amonio en ordenada derecha. Valores de AST y ALT en ordenada izquierda. MARS: molecular adsorbent recirculating system.

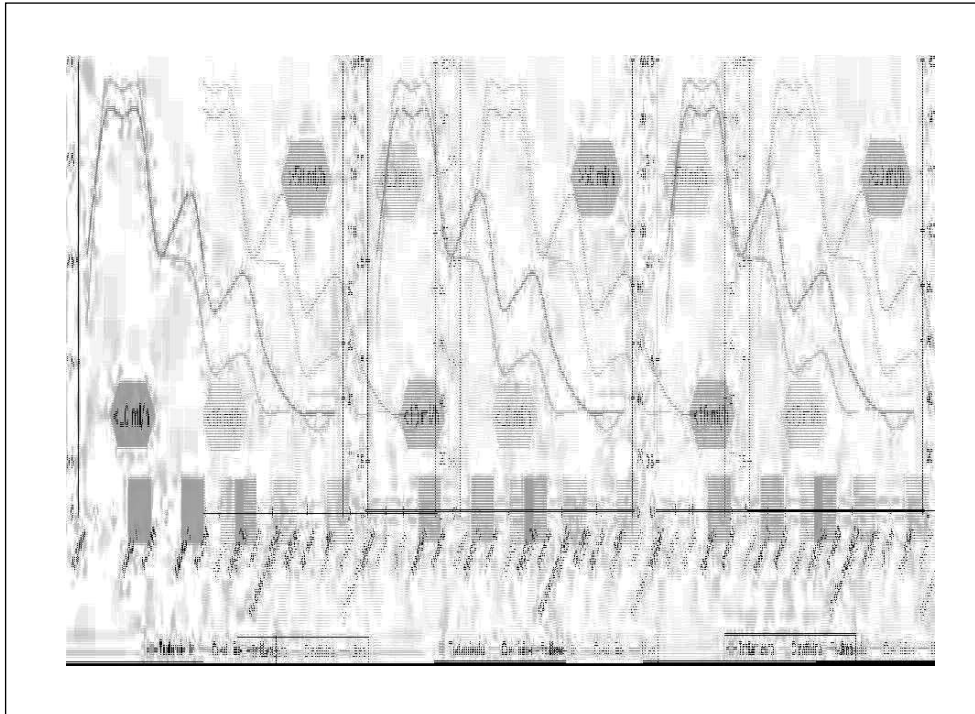


Figura 2. Depuración de toxinas hidrosolubles. Función renal. Valores de creatinina en ordenada derecha. Valores de urea en ordenada izquierda. Cuan-tía de la diuresis representada dentro de los hexágonos. MARS: mo-lecular adsorbent recirculating system.

con la depuración extracorpórea, la buena tolerancia por parte del paciente y los resultados obtenidos hasta el momento hacen del MARS la alternativa más prometedora en el campo de la detoxificación y la única que puede considerarse eficaz en la práctica clínica.

Entre sus indicaciones y con relación a este caso, figura el tratamiento del fracaso hepático agudo con criterios de gravedad y etiología enólica.

Conseguimos, junto con la terapia estándar de la hepatopatía aguda enólica, mejoría clínica con desaparición de la encefalopatía, recuperación completa de la función renal y disminución de los niveles de toxinas unidas a la albúmina y de las pruebas habituales de función hepática hasta valores normales. Se aprecia también una mejoría en los marcadores de síntesis hepática, Factor V y actividad de protrombina, que se explica gracias a la disminución de la presión tóxica en el tejido hepático, permitiendo que las células puedan recuperar su función. Recordamos que el MARS sólo sustituye la función de detoxificación sin influir en la de síntesis ni en la de metabolismo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RL Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978;75:193-9.
2. Stewart SF, Day CHP. The management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2003;38 Supl 1:2-13.
3. Tome S, Lucey M. Current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:707-14.
4. Haber PS, Haber PS, Warner R, Seth D, Gorrell MD, McCaughan GW. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:1332-44.
5. Avilés J, Macía M, Morales S, Pérez F, Moreno A, Navarro J, et al. Eficacia de la diálisis con albúmina en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada: primera experiencia en España con el sistema MARS. *Nefrología*. 2001;21:376-85.
6. 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.
7. 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.
8. Herrera ME, Séller G, Muñoz A, Muñoz A, Lebrón M, Aragón CI. Soporte hepático extracorpóreo: situación actual y expectativas de futuro. *Med Intensiva*. 2004;28:211-8.
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 Supl 17:S75-82.
10. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg*. 1997;3:220-6.

11. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transpl Surg.* 1998;4 Supl 1:S51-7.
12. Tomé S, Martínez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2002;36:793-8.
13. Tomé S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;39:302-7.
14. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H, et al. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs.* 1993;17:809-13.
15. Stange J, Mitzner SR, 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. *Artif Organs.* 1999;23:319-30.
16. Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Bartlett RH. The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of clinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs.* 2002;26:103-10.
17. 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.
18. Ash SR, Blake DE, Carr DJ, Harker KD. Push-pull sorbent based apheresis for treatment of acute hepatic failure: the biologic-detoxifier/plasma filter system. *ASAIO J.* 1998;44:129-39.