



ESTUDIO DE REVISIÓN

Utilidad del sistema de recirculación de adsorbentes moleculares en la falla hepática: “diálisis hepática”.

Usefulness of the molecular adsorbent recirculating system in liver failure: “liver dialysis”.

Gabriel Ricardo García Montalvo¹, Pablo Andrés Llerena Rengel², Fernando Enrique Rueda Barragán³, Henry Dario Pambabay Ramírez⁴

Recibido: 2022-07-22 Aprobado: 2022-12-07 Publicado: 2022-12-30

CAMBios. 2022, v.21 (2): e837

¹Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Unidad de Terapia Intensiva. Quito - Ecuador.

gabrielgarciam002@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6577-6393>

²Universidad Central del Ecuador. Facultad de Medicina, Posgrado de Medicina Crítica. Quito - Ecuador.

pablollerenaengel@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4446-3042>

³Universidad Central del Ecuador. Facultad de Medicina, Posgrado de Medicina Crítica. Quito - Ecuador.

ferb500@yahoo.es

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-9844>

⁴Universidad Central del Ecuador. Facultad de Medicina, Posgrado de Medicina Crítica. Quito - Ecuador.

henrypambabay@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2548-7412>

Correspondencia autor:

Gabriel Ricardo García Montalvo

Isaac Barrera E7-123 y Manuel Cabeza de Vaca

Código postal: 170138

Teléfono (593) 984570019

Copyright: ©HECAM

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La falla hepática ya sea aguda o crónica reagudizada representa un reto para el clínico ya que sus complicaciones conllevan una gran mortalidad, esto se ve aún más complicado ya que las opciones terapéuticas son limitadas, incluso muchas veces no se puede acceder a un programa de trasplante hepático oportuno que mejore la sobrevida de estos pacientes, es así que se ha desarrollado un sistema de “diálisis” hepática conocido como sistema de recirculación de adsorbentes moleculares el cual hace un efecto de detoxificación para eliminar sustancias que generan una noxa en el cuerpo humano. **OBJETIVO.** Entender la utilidad del sistema recirculante molecular adsorbente en la falla hepática, conocer sus indicaciones y complicaciones. **METODOLOGÍA.** Se realizó una revisión de la literatura con un enfoque descriptivo, retrospectivo cualitativo no experimental, de documentos que tratan sobre la utilización del sistema MARS para tratar la falla hepática, con evidencia desde el año 2004 hasta el 2021. La revisión bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos como Pubmed, Embase, BVS, Google Scholar y Elsevier. **RESULTADOS.** Se identificaron 30 artículos que cumplieron criterios de inclusión de un grupo original de 343 artículos revisados. Se ha determinado que la evidencia sobre este sistema está compuesta sobre todo por reportes de caso y son pocos los ensayos controlados aleatorizados que empleen su uso, sin embargo, se ha podido determinar que este sistema es un puente al trasplante renal mientras se estabiliza al paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos, disminuye los marcadores de falla hepática. **CONCLUSIÓN.** En Latinoamérica su uso es casi nulo de ahí la necesidad de entender el mecanismo de este novedoso sistema.

Palabras clave: Fallo Hepático/terapia; Albúminas/uso terapéutico; Encefalopatía Hepática; Soluciones para Hemodiálisis/química; Adsorción; Unidades de Cuidados Intensivos.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Hepatic failure, whether acute or chronic, represents a challenge for the clinician since its complications entail a great mortality, this is even more complicated since the therapeutic options are limited, even many times it is not possible to access a timely liver transplant program to improve the survival of these patients, Thus, a hepatic “dialysis” system known as molecular adsorbent recirculation system has been developed, which has a detoxification effect to eliminate substances that generate a noxa in the human body. **OBJECTIVE.** To understand the usefulness of the molecular adsorbent recirculating system in liver failure, to know its indications and complications. **METHODOLOGY.** A literature review was performed with a descriptive, retrospective qualitative non-experimental qualitative approach, of papers dealing with the use of the MARS system to treat liver failure, with evidence from 2004 to 2021. The literature review was conducted in databases such as Pubmed, Embase, BVS, Google Scholar and Elsevier. **RESULTS.** Thirty articles were identified that met inclusion criteria from an original group of 343 articles reviewed. It has been determined that the evidence on this system is mainly composed of case reports and there are few randomized controlled trials that employ its use, however, it has been determined that this system is a bridge to renal transplantation while the patient is stabilized in the Intensive Care Unit, decreasing the markers of liver failure. **CONCLUSIONS.** In Latin America its use is almost null, hence the need to understand the mechanism of this novel system.

Keywords: Liver Failure; Albumin/therapeutic use; Hepatic Encephalopathy; Hemodialysis Solutions/chemistry; Adsorption; Intensive Care Units.

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 21 (2) Jul-Dic 2022

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v21.n2.2022.837>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda es un síndrome caracterizado por daño celular severo, alteración neurológica y de la coagulación, con frecuencia fatal¹. No existe un reporte uniforme de incidencia, se estima en torno a 1 - 3 000 casos por cada millón de habitantes por año en Estados Unidos, con una mortalidad del 30%². Existen diferentes causas asociadas al fallo hepático agudo entre ellas el uso de paracetamol con el 46%, indeterminadas con el 12% e inducido por drogas con el 11% de los casos, reportados en una serie estadounidense^{1,2}. Otras causas incluyen la infección por el virus de la hepatitis B, la isquemia hepática por cualquier causa, enfermedades autoinmunes y la infección por el virus de la hepatitis A².

En el Ecuador, según el reporte del INEC para el año 2019, las enfermedades del hígado y las cirrosis ocuparon el 5to lugar dentro de las principales causas de mortalidad en adultos con el 5,8%, y para el año 2020, a pesar de la pandemia por COVID 19 se mantuvo dentro de las 10 primeras causas de muerte en el país con el 2% del total; siendo esta similar tanto en hombres (2,1%) como en mujeres (1,8%)^{3,4}.

El tiempo de evolución desde el fallo hepático hacia la encefalopatía metabólica dependerá de la causa, pero puede ser tan rápido como horas cuando existe un daño directo al órgano, considerado como fallo hepático hiperagudo, hasta días o semanas como en los daños autoinmunes (agudo o subagudo)².

El manejo de la falla hepática aguda implica la notificación a un centro de especialidades con capacidad de realizar trasplante hepático, ya que la corrección de la causa de la falla no garantiza una recuperación de la funcionalidad de los hepatocitos y la acumulación de citocinas proinflamatorias y desechos celulares producto de la necrosis hepática, endotelial y linfocitaria conduce al fallo multiorgánico, y con ello el soporte de las diferentes funciones vitales en una unidad de terapia intensiva (UCI)^{1,2,5,6}.

Debido a la capacidad hepática de regeneración tisular y a que este órgano es capaz de soportar sus funciones metabólicas con el 10%-20% de su masa celular funcionante, se vuelve necesario el soporte multiorgánico hasta la recuperación del hígado o la realización del trasplante⁷. Así, tecnologías de plasmáferesis, diálisis con albúmina o dispositivos bioartificiales se presentan como medios de soporte de la función hepática^{5,7}.

La diálisis con albúmina es una alternativa utilizada en unidades de terapia intensiva, de estas se disponen de 4 sistemas artificiales: el sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS®), la diálisis de albúmina de paso simple (SPAD®), el sistema de separación y adsorción de plasma fraccionado (Prometheus) y la terapia de filtración selectiva de plasma (SEPET®)⁵. El sistema MARS® es aquel con mayor antigüedad y estudios realizados^{5,6}. Sin embargo, los resultados de los estudios comparativos entre los diferentes sistemas no han demostrado cambios clínicos reproducibles, debido a que su estudio se ha centrado en los cambios químicos paraclínicos (bilirrubina, creatinina, urea, gamma-glutamyl transferasa), que junto a su limitada disponibilidad en centros de tercer nivel en países de altos ingresos económicos impide datos homogéneos^{7,8}.

El objetivo de esta revisión es entender la utilidad del MARS® en la falla hepática, conocer sus indicaciones y complicaciones, gracias a la evidencia disponible. Se resume el mecanismo de acción, el funcionamiento, las indicaciones y complicaciones, así como la experiencia de la región con estos soportes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica con un enfoque descriptivo, retrospectivo cualitativo no experimental; no se ha comprobado o refutado ninguna teoría. Se trabajó con evidencia que data del año 2004 hasta el 2021, lo que habla de lo relativamente nuevo de este sistema que en un principio solo tenía descripciones teóricas de su utilidad. La muestra quedó conformada por literatura que reporta el uso de este sistema en humanos bajo la modalidad de "reporte de caso", "series de caso", "revisiones de literatura" que utilizaron el sistema MARS® para tratar la falla hepática; se excluyeron documentos que mencionan el uso de este sistema en animales. Para la obtención de los datos se manejó el método PRISMA y en las bases de datos Pubmed, Embase, BVS, Elsevier, Google Scholar se utilizaron los criterios de búsqueda mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda

| Base de datos | Criterio de búsqueda |
|---------------------------|---|
| PubMed / Elsevier/ Embase | "liver" and "failure" and "MARS" or "albumine" and "acute liver failure" |
| Google scholar | Hepatic failure OR hepatic dialysis OR MARS AND acute-on-chronic liver failure. |

Fuente: Base de datos de la investigación. **Elaborado por:** Autores.

No se implementaron límites en cuanto a fechas, se procedió a una primera revisión donde se seleccionó artículos de mayor relevancia y se descartó aquellos que no traten sobre el uso de sistema MARS® en falla hepática; para una segunda revisión se consideró el contenido, la forma de análisis de datos, fue indispensable que los estudios han reportado los desenlaces de estos pacientes en términos de mortalidad, curva de función hepática y tiempo de vida hasta llegar al trasplante hepático. Con esta revisión se pudo realizar una conclusión de la utilidad del sistema MARS® así como de sus debilidades y áreas de estudio a un futuro.

RESULTADOS

Se identificó 343 artículos de los cuales 298 fueron duplicados, un total de 45 artículos relacionados al sistema MARS®, con una búsqueda específica se seleccionaron 30 artículos los cuales cumplieron criterios de inclusión con respecto a de relevancia del sistema MARS®: 1 metaánalisis, 1 revisión sistemática, 1 estudio multicéntrico 1 ensayo controlado aleatorizado, 20 revisiones narrativas de importancia, 2 reportes de casos clínicos, adicionalmente se tomó datos estadísticos de 3 fuentes nacionales y 1 internacional.

La falla hepática aguda es una entidad rara pero que puede costar la vida de los pacientes, se estima una incidencia de 10 casos por millón de habitantes⁹, para que se catalogue como aguda se debe

excluir una hepatopatía previa, ya que de coexistir se catalogará como una falla hepática crónica reagudizada. La causa más común de muerte en este grupo de pacientes no es tanto la falla hepática sino las complicaciones sistémicas que conlleva² la liberación de factores proinflamatorios, patrones moleculares asociados al daño (DAMPS) desde los hepatocitos necróticos. De esto se entiende que el daño que produce no solo se limita a la función hepática, sino que el daño es multisistémico implicando una mayor gravedad para el paciente con falla hepática⁹.

Desde el punto de vista fisiopatológico, una de las teorías que mejor explica su patogénesis y el daño que causa es la autointoxicación con toxinas de fallo hepático¹⁰, dicha teoría menciona que tras producirse un primer hit hepático (infección, toxicidad por fármacos, isquemia) el hígado incrementa la liberación y la concentración de enzimas tóxicas como ácidos biliares hidrofóbicos, bilirrubina, óxido nítrico plasmático, prostaciclina, ácidos grasos tóxicos, amonio, lactato que llegan a la circulación sistémica y favorecen el daño multisistémico que se mencionó previamente. Figura 1.

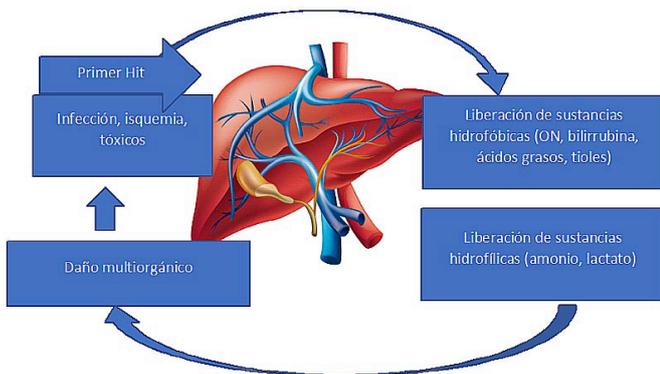


Figura 1: Ciclo vicioso de la lesión hepática y liberación de sustancias tóxicas a la circulación sistémica. ON: óxido nítrico. Elaborado por. Autores.

Se hace una mención especial a la encefalopatía hepática¹¹ donde es conocido que la hiperamonemia es la causante del compromiso neurológico que existe; el amonio se produce a nivel de las bacterias del intestino, pero datos recientes han demostrado que la mayor fuente vendría del metabolismo de la glutamina mediado por glutaminasa a nivel intestinal¹², una vez que se libera amonio a la circulación, al llegar a los astrocitos, éste se convierte en glutamina, reacción mediada por la glutamina sintetasa, lo que produce edema cerebral mixto: de tipo citotóxico y vasogénico¹³.

Con este preámbulo se entiende por qué frenar este ciclo vicioso es importante, y lo ideal sería detener esta noxa antes de que haya compromiso multisistémico; con ese razonamiento surge la idea de remoción extracorpórea de toxinas suplantando el trabajo del hígado. Este tipo de terapias termina siendo un puente hacia un alivio y recuperación hepática o el trasplante hepático^{5,14}.

El sistema MARS® fue desarrollado por Stange et al.¹⁵, en 1990 pero su aplicación clínica fue desde 1998⁵, es un método de remoción extracorpórea de toxinas que se basa en la diálisis con albúmina, se compone de una hemodiálisis modificada con una membrana de alto flujo que permite el paso de sustancias diana

hidrofobas unidas a albúmina y un dializado enriquecido con albúmina¹⁰. La anatomía del sistema MARS® consta de 3 circuitos (Figura 2): un dializador de alto flujo albúmina impermeable, un segundo circuito previamente lleno con solución de albúmina, y un circuito “renal” clásico^{5,16}.

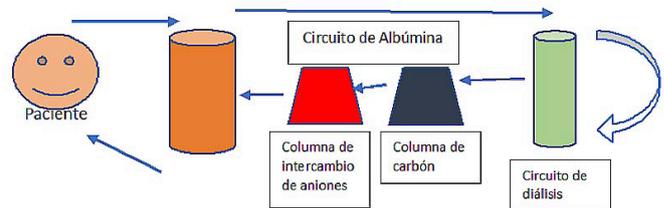


Figura 2: anatomía del circuito MARS®. Elaborado por. Autores.

El razonamiento clínico tras esta técnica de remoción extracorpórea de toxinas radica en que las “toxinas del hígado” (sustancias unidas a albúmina) se pueden dializar a través de una membrana de diálisis si el líquido de dializado contiene albúmina limpia que hace el efecto de aceptor molecular¹⁰.

La solución de albúmina se hace circular en un circuito cerrado que, mediante el filtro de diálisis, se separa de la sangre de los pacientes. Esta albúmina se dializa utilizando una solución estándar al 5-10% en modalidad hemodiálisis veno-venosa; las toxinas que se unen a la albúmina en el plasma del paciente pasan a la albúmina impregnada en la membrana y son recogidas por el dializado, cabe mencionar que sustancias mayores a 50 kDa no se eliminan por este mecanismo^{10,11,12}. El sistema se basa en dos principios termodinámicos: afinidad a la unión de proteínas y movimiento de los solutos a lo largo de un gradiente de concentración^{7,13}. Las toxinas que se unen a la albúmina tienen una capacidad de ser eliminadas por este mecanismo, incluso se ha descrito que la diálisis con albúmina es superior a la hemodiálisis convencional¹⁷. Las sustancias que se unen a la albúmina y ejercen tóxicos se conocen como toxinas unidas a la albúmina: ácidos biliares, bilirrubina (conjugada y no conjugada), protoporfirina, aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena corta y mediana, entre otros, el rango para aclaramiento de estas sustancias varía entre 10 a 60 ml/min¹⁰, entonces se entiende que poder utilizar un mecanismo mediado por la albúmina como el MARS® permitiría una eliminación de estos agentes nocivos. Tabla 2.

Tabla 2: sustancias eliminadas por el sistema MARS®. FNT: factor de necrosis tumoral, IL6: Interleuquina 6¹⁸.

| ELEMENTOS DIALIZADOS POR SISTEMA MARS | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Solubles en agua | Unión a albúmina |
| Amonio | Bilirrubina (directa e indirecta) |
| Urea | Ácidos Biliares |
| Creatinina | Triptófano |
| | Ácidos grasos |
| | FNT, IL 6 |
| | Benzodiazepinas |

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

La eliminación de dichas toxinas se da a través de un proceso de difusión y depende de la concentración de toxina libre, las toxinas se eliminan al pasar por las columnas de adsorción que contienen carbón activado y resina de intercambio aniónico, después pasa al circuito de diálisis convencional donde se permite disminuir la carga de toxinas solubles en agua como amoníaco, urea^{16,19}. Para su operación se cumplen dos pasos importantes¹⁸:

Paso 1: Una vez que se tiene un acceso venoso con un catéter convencional de diálisis, la sangre sale del paciente a un flujo 150-250 ml/min hacia la membrana de albúmina impermeable que contiene un circuito con solución de albúmina al 20-25%. Las toxinas ligadas a albúmina son reclutadas por un gradiente de concentración, la membrana es impermeable a sustancias con un peso molecular superior a 50 kDa; por lo tanto, albúmina, $\alpha 1$ glicoproteína, $\alpha 1$ antitripsina, $\alpha 2$ macroglobulina, transferrina y proteínas transportadoras de hormonas circulan de regreso al paciente²⁰.

Paso 2: El ultrafiltrado obtenido pasa por el circuito de hemodiálisis, donde se eliminan todas las toxinas solubles en agua para luego volver al torrente sanguíneo del paciente. El dializado pasa a través del tercer compartimento que contiene un dializado tamponado con bicarbonato, después de lo cual el flujo continúa hacia dos columnas secuenciales: la primera contiene carbón vegetal sin recubrimiento y la segunda contiene una resina de intercambio aniónico¹⁸. Figura 3.

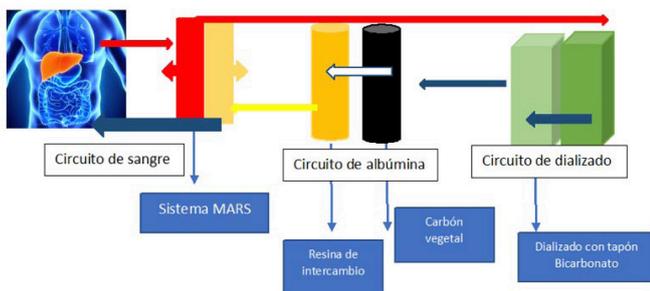


Figura 3: Mecanismo de acción sistema MARS®: desde el paciente sale la sangre hacia la membrana MARS® donde se eliminan toxinas ligadas a la albúmina posteriormente pasa al circuito de diálisis que contiene bicarbonato como sistema tampón donde se retienen toxinas solubles en agua, para posteriormente pasar al circuito de albúmina para ser regenerado y regresar nuevamente al paciente. Elaborado por. Autores.

Para preparar el MARS® previamente la persona que va a ser sometida a este tipo de diálisis hepática debe tener un acceso venoso central yugular o femoral con muy buen retorno, esto permitirá programar un flujo adecuado, segundo la máquina de hemodiálisis o hemofiltración deberá ser adaptada al sistema intermedio de albúmina que tiene como finalidad dializar sustancias tóxicas adheridas a la albúmina^{8,21}. El circuito debe estar armado adecuadamente, esta consta de 4 puntos clave: Hemodializador de albúmina, Hemodializador estándar, Adsorbedor de carbón activado e Intercambiador de aniones.

Ensamblada la máquina el circuito se llena con 600ml de solución de albúmina al 10% o 20%, esta proteína actúa como dializado y se bombea a través de un Hemodializador de membrana

de fibra hueca (dializador MARS® Flux) a contracorriente del flujo sanguíneo, este dializador MARS Flux® tiene una superficie de 2,1 m², un espesor de membrana de 100 nm y un límite molecular de aproximadamente 50 kDa, una vez adaptado este sistema, se coloca el filtro clásico en la hemodiálisis o hemofiltración. Se verifica el equipo funcionando y se procede a conectar al acceso venoso central, con una salida arterial y el retorno del dializado al puerto venoso¹⁰.

El tiempo de programación dependerá del estado hemodinámico del paciente generalmente para la primera diálisis hepática un tiempo de 6 a 8 horas pacientes con estabilidad hemodinámica se podría prolongar hasta 24 horas con un flujo programado entre 100 y 250 ml se iniciará esta terapia dialítica MARS®. Otro punto para tener en cuenta es la anticoagulación del circuito extracorpóreo que se realiza con heparina sola o epoprostenol más heparina. Es importante un control con tromboelastografía o del tiempo de tromboplastina parcial activada que es de aproximadamente 50 a 60 segundos^{8,10,22}.

No existe una indicación específica para el uso MARS®, sin embargo, desde su aparición en la época de 1990, tiene varias connotaciones importantes para su uso²². Al ser un tipo de soporte hepático con 2 interfaces adicionales, a parte de la hemofiltración, sus interfaces de albúmina ayudan a remover toxinas ligadas a esta proteína, junto con una interfaz de carbón que ayuda en el ligado de sustancias iónicas, aniones y cationes. En consideración de esto, aquellos pacientes con alteración en su función hepática que comprometa su vitalidad y necesiten un soporte hepático poseen en este sistema una alternativa importante hasta la recuperación de la funcionalidad o exista un donante hepático²³. Hay varias patologías que cursan con daño hepático ya sea agudo o crónico, como las siguientes: falla hepática aguda fulminante, falla hepática crónica estadio final y falla hepática post trasplante hepático.

Al englobar las diferentes etiologías de la falla hepática aguda fulminante y crónica, aún no está establecido en qué momento está indicado que una falla hepática tenga criterios de soporte hepático. Sin embargo, se toman en consideración los siguientes cuadros clínicos y valores paraclínicos^{8,22}:

- Respecto al componente clínico, un paciente ingresa soporte hepático cuando presenta: peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal tipo 1 con deterioro de amplio de la función renal y hepática, síndrome hepatorenal tipo 2 con ventana para conseguir un trasplante hepático, encefalopatía hepática grado 3 y 4, y prurito intratable^{21,22}.
- Los criterios de laboratorio para ingreso a MARS® son inespecíficos para tomar una decisión ya que no hay un corte que valore funcionalidad específica de la parte hepática que se correlacione con la clínica. Hay múltiples marcadores de función hepática como: bilirrubinas, niveles de AST y ALT, Amonio, Tiempo de Protrombina, factor V, albúmina, entre otros marcadores que sus valores pueden variar, sus mediciones no reflejan en ciertas ocasiones la condición clínica del paciente, por lo que únicamente se ha tomado en cuenta la parte clínica para ver necesidad de MARS®. Sin embargo, los marcadores de laboratorio son importantes al momento de hacer un análisis claro de los valores de inicio y posteriores a esta terapia de soporte hepático²².

- En contraste, existen cierto tipo de contraindicaciones relativas para el ingreso al MARS®. Paciente con carcinoma hepático u otro tipo de proceso oncológico en su estadio final de la enfermedad, falla cardíaca con necesidad de trasplante cardíaco, otras patologías oncológicas en estadio terminal, coagulación intravascular diseminada, choque séptico refractario sin respuesta a los antibióticos, choque hipovolémico (sangrado profuso), y otros estados de choque con inestabilidad hemodinámica no controlada¹⁰.

Ya que es un tipo de diálisis renal a la cual adaptamos un sistema de diálisis hepáticas las complicaciones pueden ser similares a una terapia de sustitución renal; conocido el mecanismo molecular - fisiológico del MARS®, las complicaciones que se pueden presentar son²²: alteración de los tiempos de coagulación que conduce a hemorragia, hipotensión con aumento de requerimiento de soporte vasoactivo, alteraciones hidroelectrolíticas y disminución del recuento plaquetario.

Entre lo más notorio que se ha evaluado en los últimos años con este soporte hepático MARS® con respecto a las complicaciones es la alteración en la cascada de la coagulación, ya que es un sistema extracorpóreo amplio puede causar cambios en la hemostasia²¹. Esto ha conllevado a problemas hemorrágicos durante la terapia dialítica o posterior a la misma, esto se ha podido documentar con los controles que se realiza de la hemostasia posterior a la diálisis hepática que no necesariamente se extrapolan a una clínica florida del paciente²². Sin embargo, en la analítica del laboratorio se puede evidenciar que hay una clara alteración del tiempo de coagulación como es el aumento de tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial, nivel bajo del factor V de Leiden y reducción del fibrinógeno, lo que repercute negativamente en la coagulación y en algunos casos evidenciarse en la clínica del paciente como sangrado²⁴.

El uso de los sistemas de diálisis con albúmina como soporte del fallo hepático agudo es desigual en todo el mundo y su reporte y monitorización se basa principalmente en marcadores bioquímicos de función hepática.

En España²⁵ se reporta para el 2001 la primera experiencia con sistemas artificiales de diálisis con albúmina en 3 pacientes con insuficiencia hepática aguda y encefalopatía, de los cuales resultó en dos fallecimientos y un puente exitoso al trasplante hepático. De ellos existió una disminución en los valores de bilirrubinas séricas, urea y creatinina, reporte de incremento de diuresis y resolución de síndrome hepato-renal en un paciente. Mejora en los valores de albúmina.

El reporte¹⁹ de un hospital de tercer nivel con experiencia en trasplante hepático en Hong Kong señala que inician el uso de soporte extracorpóreo hepático desde el año 2002. A pesar de la elevada mortalidad de los pacientes con falla hepática aguda (72,7%), los sistemas artificiales de diálisis hepática han permitido una reducción significativa de los parámetros bioquímicos de función hepática (bilirrubinas, amonio sérico, urea sanguínea y nitrógeno), con un éxito del 22,7% como puente para el trasplante. Se concluye que no es posible establecer una evidencia clara de que estos sistemas de soporte hepático

disminuyen la mortalidad y que son necesarios ensayos clínicos que caracterizan el potencial de estas tecnologías.

En el ensayo clínico MARS-RELIEF de 2013²⁶, se estudiaron 189 pacientes con fallo hepático agudo sobre una enfermedad hepática crónica, los cuales fueron aleatorizados a recibir tratamiento con el sistema MARS® en comparación con el tratamiento médico estándar. Se concluyó que no hubo diferencia en la sobrevida a 28 días en ambos brazos de tratamiento. No obstante, se observó una reducción en los valores de creatinina y bilirrubina al 4to día de tratamiento con el sistema MARS®, así como una mejoría clínica desde el grado II-IV al grado 0-I en la encefalopatía hepática, sin diferencia en el reporte de eventos adversos.

Un estudio nacional realizado en Francia entre 2004 y 2009²⁷ analizó 383 paciente con fallo hepático agudo (32,6%), colestasis severa (37,2%), encefalopatía hepática (23,7%) y síndrome hepato-renal (22,9%). Se reporta que la supervivencia de los casos analizados fue de media 49% y que el uso de 3 o más sesiones con MARS® se asociaron a mejor supervivencia sin necesidad de trasplante hepático.

La revisión sistemática de Larsen et al., del 2019 concluye que en pacientes con falla hepática crónica reagudizada el usar el sistema MARS® disminuye los niveles de bilirrubina sérica, amonio, urea, creatinina y ácidos biliares, incluso se demostró que enfermos tratados por este mecanismo tuvieron una menor necesidad de vasopresor y se resolvió más rápida la resolución del choque en el contexto de falla hepática, esto fue gracias a la reducción de toxinas vasodilatadoras como óxido nítrico, pero en términos de mortalidad no logró demostrar un beneficio claro²⁸. Algo similar fue reportado por Sparreleid et al., quienes estudiaron la utilidad del MARS® en pacientes que debutan con falla hepática post hepatectomía, donde se demostró que este tratamiento si se inicia de manera temprana puede mejorar la sobrevida, sin embargo, concluyen que aún no se puede recomendar como tratamiento de primera línea²⁹.

En América Latina, la búsqueda en la base de datos de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) a través de la Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) con los términos “diálisis” AND “albúmina” arrojó 165 resultados, de los cuales, únicamente 2 resultaron en reportes de uso de sistemas extracorpóreos de soporte hepáticos, estos artículos fueron reportes de series de casos, sin otros artículos publicados en búsquedas asociadas. Ambos reportes provienen de Chile y tratan en conjunto 4 pacientes^{6,8}. De ello, se reporta la mejoría de una paciente con lesión hepática aguda por infección por el virus de la Hepatitis A, enlistada para trasplante hepático que finalmente presenta recuperación de la funcionalidad sin necesidad de la intervención quirúrgica tras 3 sesiones con sistema MARS®; un segundo paciente con lesión hepática aguda por Hepatitis A que recibió 2 sesiones con el sistema MARS® con reporte de mejoría de encefalopatía hepática y disminución de hiperbilirrubinemia hasta la realización de trasplante hepático y egreso hospitalario sin complicaciones; el tercer paciente con fallo hepático por enfermedad de Wilson recibió 2 sesiones de

plasmaféresis y 2 sesiones con el sistema MARS® hasta la realización de trasplante hepático; y el cuarto paciente con diagnóstico de hepatitis aguda de posible causa farmacológica recibió 1 sesión con sistema MARS® y se le realizó trasplante hepático con evolución favorable^{6,8}. Todos ellos con disminución de bilirrubinas y enzimas hepáticas tras la instauración del soporte extracorpóreo, así como mejoría en su encefalopatía hepática.

En el Ecuador, para el año 2019 existen 67 centros especializados en diálisis con licencias emitidas y ninguno de ellos dispone de sistemas de soporte hepático³⁰. Esto va de la mano con el bajo reporte de experiencia con este tipo de sistemas artificiales de soporte hepático en la región.

CONCLUSIÓN

En base a la evidencia y percepción recopilada de la experiencia de los autores, sistema recirculante molecular adsorbente (MARS®) puede ser útil como un mecanismo extracorpóreo para brindar un soporte hepático en fallo hepático hasta la recuperación de la función de los hepatocitos o la realización del trasplante hepático definitivo.

A través del conocimiento del mecanismo de acción, funcionamiento, indicaciones y complicaciones de sistema MARS®, uno de los sistemas de soporte extracorpóreo hepático más estudiado, pueden iniciarse programas de atención a pacientes con fallo hepático agudo que acompañen el avance de los programas de trasplante en la región y en nuestro país Ecuador.

ABREVIATURAS

MARS®: Sistema recirculante molecular adsorbente; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; COVID 19: enfermedad por coronavirus 2019; INEC: Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censos; SPAD: Diálisis de albúmina de paso simple; SEPET: terapia de filtración selectiva de plasma; BVS: Biblioteca Virtual en Salud.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

PLL, RF, HP: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). GG: Revisión crítica del manuscrito, Asesoría técnica o administrativa, Aprobación de su versión final. Rendición de cuentas. (ICMJE).

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 003 de fecha 07 de diciembre de 2022.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shah NJ, Royer A, Salvador J. Acute Liver Failure. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Nov 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482374/>
- Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *The Lancet*. 2019 Sep;394(10201):869–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X
- Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censos. Registro Estadístico de Defunciones Generales. Informe provisional 2019. Ecuador: INEC; Reporte 2019; p. 9. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2020/Boletin_%20tecnico_%20EDG%202019%20prov.pdf
- INEC. Estadísticas vitales: Registro Estadístico de defunciones generales 2020. Ecuador: INEC; 2020 p. 33. Report No.: 2020. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf
- Tandon R, Froghi S. Artificial liver support systems. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;36(5):1164–79. Available from: Tandon R, Froghi S. Artificial liver support systems. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;36(5):1164–79. doi: 10.1111/jgh.15255
- Benavente D, Orozco R, Buckel E, Silva G, Valdés S. Manejo de Falla Hepática Fulminante con MARS (diálisis hepática con albúmina). *Rev Med Clin Condes*: 16:3; Jul 2005. 150-156. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-419199>
- Bhatia SN, Underhill GH, Zaret KS, Fox IJ. Cell and tissue engineering for liver disease. *Sci Transl Med* [Internet]. 2014 Jul 16 [cited 2021 Nov 30];6(245). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374645/>
- Contreras B J, Poniachik T J, Oksenberg R D, Cortés M C, Valera M JM, Cotera F A, et al. Diálisis con albúmina MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) como puente para el trasplante hepático en insuficiencia hepática fulminante: presentación de 3 casos. *Rev Médica Chile* [Internet]. 2004 May [cited 2021 Nov 30];132: 601-607. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=en,%20doi.org/10.4067/S0034-98872004000500010
- Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med*. 2013 Dec 26; 369(26):2525–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369077/>
- Mitzner SR. Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann Hepatol*. 2011;10:S21–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119316023?via%3Dihub>
- Weiss N, Jalan R, Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive Care Med*. 2018 Feb;44(2):231–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28547522/>

12. Holecek M. Ammonia and amino acid profiles in liver cirrhosis: Effects of variables leading to hepatic encephalopathy. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):14–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25220875/>
13. Romero-Gómez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015 Feb;62(2):437–47. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.09.005.
14. Van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RAFM, van Gulik TM. Clinical Application of Bioartificial Liver Support Systems. *Ann Surg*. 2004 Aug; 240(2): 216–30. DOI: 10.1097/01.sla.0000132986.75257.19
15. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a Recycled Albumin Solution Enables the Removal of Albumin-Bound Toxins. *Artif Organs*. 2008 Nov 12;17(9):809–13. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1993.tb00635.x
16. García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade?. *Ann Intensive Care*. 2018 Nov 15;8(1): 109. DOI: 10.1186/s13613-018-0453-z
17. Patzer J. Principles of Bound Solute Dialysis. *Ther Apher Dial*. 2006 Apr; 10(2): 118–24. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2006.00352.x
18. A. Kobashi-Margáin R, G. Gavilanes-Espinar J, Gutiérrez-Grabe Y, A. Gutiérrez-Jiménez A, Chávez-Tapia N, Ponciano-Rodríguez G, et al. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Ann Hepatol*. 2011;10: S70–6. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31611-4
19. Chiu A, Chan LMY, Fan ST. Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure: the Hong Kong experience. *Liver Int*. 2006 Aug;26(6): 695–702. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1478-3231.2006.01293.x>
20. 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 Sep;10(9): 1109–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15350001/>
21. Yarrarapu SNS, Sanghavi D. Molecular Adsorbent Recirculating System. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; May 30 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555939/>
22. Saliba F. The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Crit Care*. 2006;10(1):118. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc4825>
23. Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular Adsorbent Recirculating System as Artificial Support Therapy for Liver Failure: A Meta-Analysis. *ASAIO J*. 2012 Jan;58(1):51–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22210651/>
24. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARSTM) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol*. 2011 Nov;49(9):782–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077243/>
25. Macía M, Avilés J, 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*. Vol. XXI. Número 4. 2001. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699501013686>
26. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3): 1153–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23213075/>
27. Camus C, Locher C, Saliba F, Goubaux B, Bonadona A, Lavayssiere L, et al. Outcome of patients treated with molecular adsorbent recirculating system albumin dialysis: A national multicenter study. *JGH Open*. 2020 Aug;4(4): 757–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32782967/>
28. Larsen FS. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Apr; 25(2): 187–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672818/>
29. Sparrelid E, Gilg S, van Gulik TM. Systematic review of MARS treatment in post-hepatectomy liver failure. *HPB*. 2020 Jul; 22(7): 950–60. DOI: 10.1016/j.hpb.2020.03.013
30. Ecuador. Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada. ARCSA. Centros especializados en salud renal con licencias emitidas. Ecuador: ARCSA; 2019 Jun. Disponible en: <http://www.acess.gob.ec/wp-content/uploads/2019/08/Reporte-Julio-Licenciamiento.pdf>