

Reemplazo hepático extracorpóreo no biológico: tipos e indicaciones

Adrián Gadano, Guillermo Rosa Diez, Gustavo Greloni, Omar Galdame, Sebastián Marciano, Sergio Gianassi, Salomón Algranati y Pablo Argibay

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el trasplante ortotópico de hígado ha sido el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia hepática severa, en sus formas tanto aguda como crónica. Sin embargo, la escasez de órganos disponibles y la alta mortalidad asociada a estas patologías han determinado la necesidad de buscar tratamientos para pacientes que se encuentran esperando trasplante en situación crítica. Por esto, en los últimos años han surgido distintas alternativas terapéuticas con el objetivo de que funcionen como “puente” al trasplante hepático o como tratamiento sustitutivo hasta la recuperación espontánea de la función hepática.¹ Las técnicas de soporte hepático artificial son métodos que fueron ideados inicialmente para reemplazar funciones del hígado en casos de insuficiencia hepática aguda; actualmente se amplía su indicación a pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada.

Para comprender el funcionamiento de los métodos de soporte hepático hay que tener en cuenta que en la insuficiencia hepática fracasan todas las funciones del hígado. Al estar alterados los mecanismos detoxificadores, se acumulan en el plasma sustancias hidrosolubles (o no unidas a albúmina, como el amonio) e hidrofóbicas (o unidas a albúmina, no removibles por la diálisis, como la bilirrubina y los ácidos biliares), además de diversas citoquinas y mediadores inflamatorios que pueden exacerbar el daño en el propio hígado y en otros órganos.

Los distintos métodos de soporte hepático pueden agruparse en no biológicos o biológicos.¹ Los primeros incluyen técnicas de aféresis, adsorción, y distintas modalidades de diálisis (aisladas o combinadas), cuyo objetivo es extraer de la sangre o del plasma del paciente las sustancias tóxicas acumuladas. Los segundos agregan el uso de tejido hepático funcional (líneas celulares de hepatocitos, hígado de cerdo, etc.) sumando a la función detoxificadora de los métodos no biológicos, la función metabólica y sintética del hígado. Los métodos biológicos son más difíciles de implementar y tienen potencial riesgo de transmitir enfermedades infecciosas.

En el presente artículo solo haremos referencia a los métodos no biológicos.

PRINCIPIOS BIOFÍSICOS Y TIPOS DE SOPORTES HEPÁTICOS NO BIOLÓGICOS: DESDE EL INICIO DE LA HEMODIÁLISIS A LA ACTUALIDAD

Hoy por hoy, la hemodiálisis es una técnica de reemplazo renal ampliamente difundida, aplicada tanto en pacientes con insuficiencia renal aguda como con enfermedad crónica terminal. Desarrollada desde principios del siglo XX, tiene como principios biofísicos básicos la difusión y la convección. La primera hace referencia al pasaje de solutos a través de una membrana semipermeable por un gradiente de concentración; la segunda, al pasaje de solutos por un gradiente de presión (arrastré por solvente). Las membranas para hemodiálisis actuales (filtros o dializadores) se caracterizan por ser absolutamente sintéticas y biocompatibles (no son derivadas de celulosa y no desencadenan reacción inflamatoria) y son particularmente convectivas, lo que favorece el pasaje de moléculas de tamaño intermedio (citoquinas, β_2 microglobulina, etc.).² En el caso de la falla hepática fulminante asociada a insuficiencia renal, las terapias hemodialíticas continuas o extendidas (hemodiálisis extendida, hemofiltración continua, etc.) son las recomendadas para el reemplazo renal,³ dado que permiten un mejor manejo del edema cerebral con respecto a las hemodiálisis intermitentes o cortas; esto es el resultado de una menor velocidad de cambio de los niveles plasmáticos de urea, de osmolaridad, y de la mayor estabilidad hemodinámica e hipotermia de las técnicas continuas o extendidas.

Pero más allá del tipo de hemodiálisis o el principio biofísico en juego (difusión y convección), existe una limitación en común: solo extraen solutos hidrosolubles y no unidos a albúmina. Por ello, el uso de la hemodiálisis es insuficiente como terapia de reemplazo hepático.¹ Se requieren métodos cuyos principios permitan extraer solutos hidrofóbicos y unidos a albúmina. Entre estos se destacan:

- Extracción directa del plasma o albúmina unida a los solutos.
- Adsorción directa de los solutos unidos desde la sangre, el plasma o la albúmina.
- Difusión facilitada (indirecta): consiste en utilizar un baño de diálisis con albúmina, de este modo, el circuito con albúmina permite entonces realizar una difusión

facilitada (por presión oncótica) de las sustancias ligadas a la albúmina; los solutos en cuestión se separan de la albúmina del paciente y posteriormente, a través del pasaje de una membrana de diálisis sustancia, se unirían a la albúmina del baño de diálisis para ser eliminadas (Fig. 1).

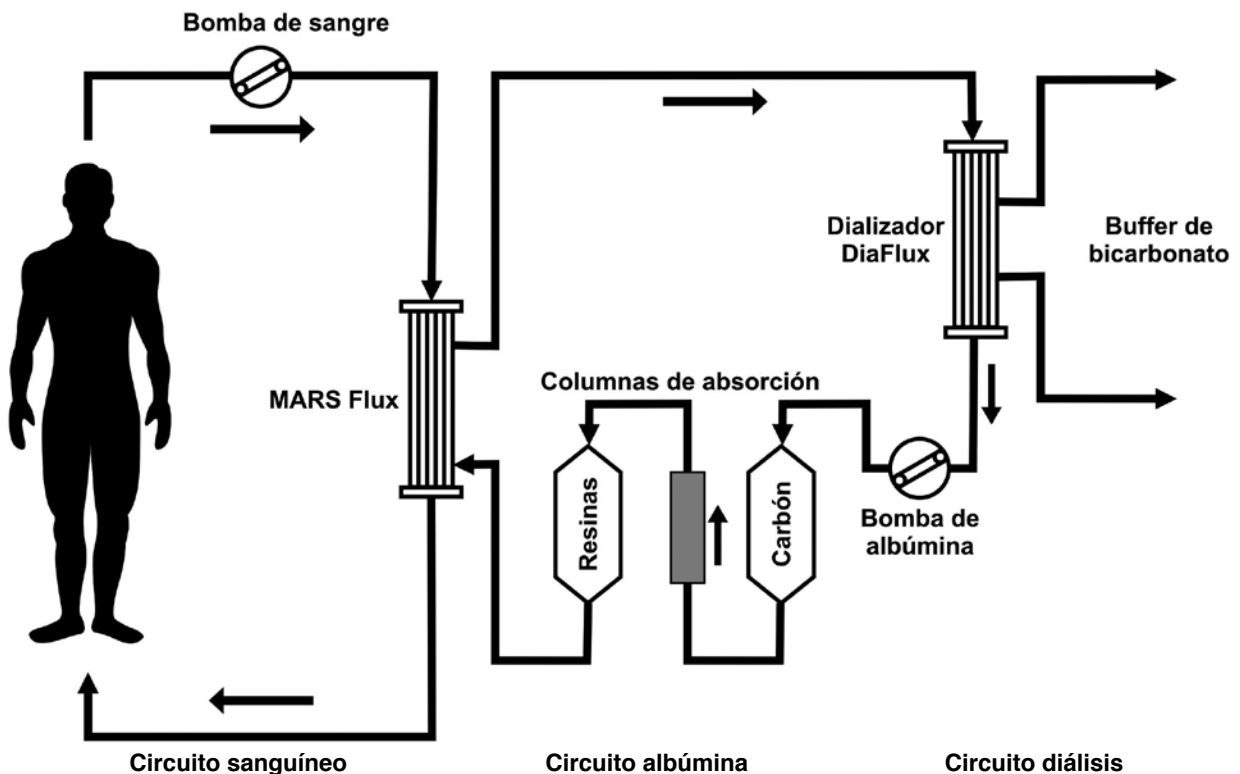
La plasmaféresis y la hemoperfusión fueron las primeras técnicas utilizadas como terapia de reemplazo hepático extracorpóreo no biológico (RHENB). La primera comprende la extracción directa de plasma, la segunda consiste en la adsorción de los solutos liposolubles de la sangre a través de un cartucho de carbón activado. Ambas técnicas han mostrado una eficacia relativa y no exenta de complicaciones (infecciones, plaquetopenia e hipoglucemia).¹ Posteriormente se desarrollaron otras técnicas, como el MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*), el SPAD (*Single Pass Albumin Dialysis*) y, más recientemente, el PROMETHEUS, y son las RHENB más utilizadas y evaluadas en los últimos años.⁴

SISTEMA MARS (MOLECULAR ADSORBENTS RECIRCULATING SYSTEM)

El MARS consiste esencialmente en un sistema de detoxificación que utiliza un equipo estándar de hemodiálisis o de hemofiltración al que se le agrega un módulo que per-

mite adaptar un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 10-20% (Fig. 1). El circuito con albúmina permite entonces realizar una difusión facilitada (por presión oncótica) de las sustancias ligadas a la albúmina. Combina, pues, una hemodiálisis convencional capaz de eliminar las sustancias hidrofílicas, y la diálisis con albúmina para eliminar las sustancias unidas a la albúmina (hidrofóbicas).¹ La sangre del paciente llega primero a un filtro donde se enfrenta, membrana mediante, con un baño de diálisis de 600 ml de albúmina en continuo recirculado a través de una membrana solo permeable a moléculas menores a 50 kDa (la albúmina tiene un peso molecular de alrededor de 67 kDa). De este modo, las sustancias unidas a albúmina y las sustancias libres difunden a través de la membrana uniéndose, en el caso de las primeras, a la albúmina exógena. El dializado con albúmina cargado con las sustancias hidrosolubles y las unidas a la albúmina forma el componente del segundo circuito que pasa luego en forma sucesiva por el compartimento sanguíneo de un filtro de diálisis convencional que extrae las sustancias hidrofílicas, y por dos cartuchos (uno de resinas y otro de carbón activado) que extraen las sustancias unidas a la albúmina. De este modo, la albúmina exógena se recicla para cumplir nuevamente con su función.¹ La sesión dura aproximadamente 6-8 horas por día.

Figura 1. Esquema del MARS. Un circuito con albúmina es interpuesto entre el paciente y un baño de diálisis convencional (en paralelo). La albúmina se depura a través del uso de dos columnas absorbentes.



La mayoría de los estudios que evaluaron MARS fueron en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica (IHAC) e incluyeron poca cantidad de pacientes, por lo que los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta esta limitación.

Solo hay dos estudios aleatorizados que evaluaron supervivencia. Uno de ellos, desarrollado en pacientes con síndrome hepatorenal que recibieron tratamiento médico convencional o MARS.⁵ Este trabajo mostró un aumento de la supervivencia en el segundo grupo. El otro estudio, pero en pacientes con IHAC, mostró un resultado similar.⁶ Como efectos adversos se informaron inestabilidad hemodinámica transitoria y trombocitopenia.

SPAD (SINGLE PASS ALBUMIN DIALYSIS)

La diálisis con albúmina de paso único (SPAD) tiene como ventaja su simple aplicación ya que utiliza un equipo de diálisis convencional y no requiere ningún módulo especial. Básicamente como en el caso del MARS, su principio biofísico es la difusión facilitada por el uso de un baño de diálisis con albúmina. A diferencia del MARS, el dializado generado se descarta. Por tal razón este sistema no requiere un circuito interpuesto con cartuchos adsorbentes como los que se utilizan en el MARS ya que la albúmina no se recicla. Esta técnica puede realizarse de manera ais-

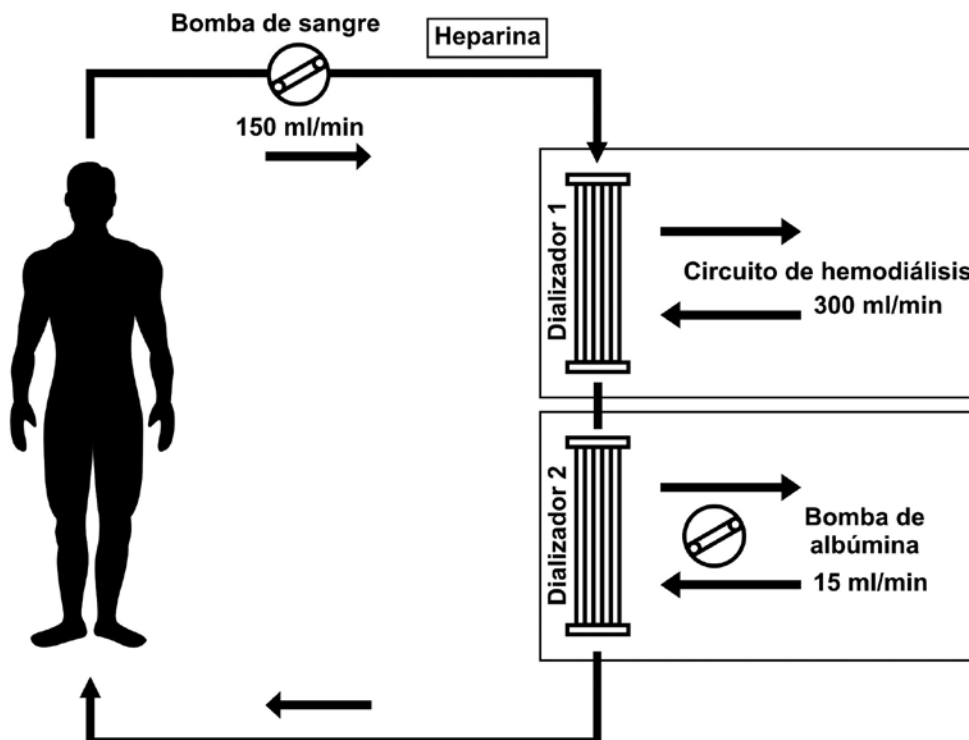
lada adaptando cualquier máquina de hemodiálisis o hemofiltración,^{7,8} o combinada con una hemodiálisis extendida (*Single Pass Albumin Extended Dialysis* o SPAED)⁹ para lo cual se requiere agregar al circuito un filtro de hemodiálisis de alto flujo (Fig. 2).

La desventaja de estas técnicas (SPAD o SPAED) es que requieren gran cantidad de albúmina, lo que incrementa los costos, pero, en cambio, el circuito es de rápida instalación y el costo del material descartable es significativamente menor que el de los otros métodos no biológicos. Dos estudios experimentales (in vitro) compararon los costos y la eficacia del SPAD con respecto al MARS,^{10,11} y si bien coincidieron en que el SPAD podría ser más eficaz que el MARS en remover ciertas sustancias (como la bilirrubina y los ácidos biliares), los resultados fueron controvertidos.^{10,11} Por otro lado, la experiencia clínica publicada con respecto a SPAD en la literatura solo incluye informe de casos.⁷⁻⁹

SISTEMA PROMETHEUS

Este es el último sistema desarrollado. Está formado por dos circuitos en serie (Figs. 3 y 4). El primero de ellos consiste en el fraccionamiento selectivo de la albúmina del paciente a través de un filtro especial (filtro Albuflow); la albúmina separada (albuminoféresis) se depura entonces

Figura 2. Esquema del SPAED. La hemodiálisis y la diálisis con albúmina se realizan en serie, utilizando el mismo circuito extracorpóreo. El baño de diálisis con albúmina se descarta luego del paso por el filtro o dializador.



de las sustancias unidas a ella, de manera directa a través de la adsorción realizada por dos cartuchos con resina específicos (Prometh 01 con resina neutra y Prometh 02 con resina de intercambio aniónico). Una vez detoxificada, la albúmina del paciente retorna al circuito sanguíneo, con lo cual se cierra el primer circuito. La sangre del paciente ingresa entonces en un filtro de alto flujo (Dializador FX) donde se realiza la hemodiálisis y se eliminan las sustancias hidrofílicas (segundo circuito).¹

La ventaja de este sistema sobre el MARS y el SPAD radica en que es un método de extracción directo, ya que no requiere un circuito de albúmina exógena y, si bien puede observarse un descenso leve de la albúmina plasmática del paciente al finalizar la diálisis, su reposición requiere menor dosis que la utilizada por los sistemas de diálisis de albúmina.

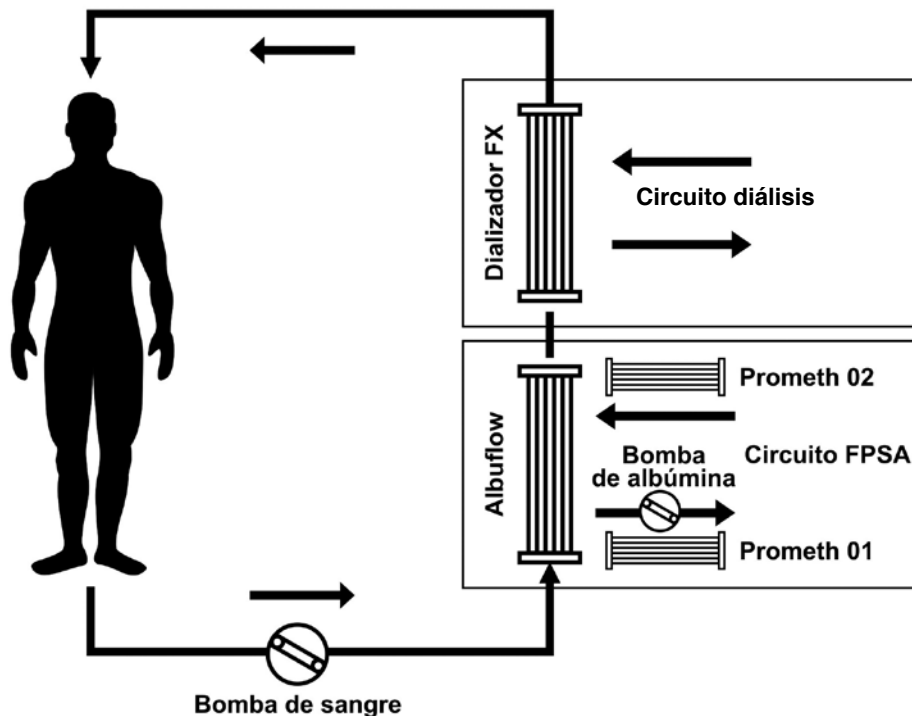
La primera publicación acerca del uso de Prometheus corresponde a una paciente que se presentó con falla hepática aguda secundaria a intoxicación con cocaína y éxtasis.¹² La resolución del cuadro con el uso de esta nueva modalidad motivó el desarrollo de estudios posteriores. Un estudio piloto inicial¹³ en ese mismo año evaluó, entre otros aspectos, la seguridad del método en 11 pacientes con IHAC. Ningún paciente presentó efectos adversos importantes. Se observó leucocitosis reactiva y leve tendencia a la hipotensión arterial, efectos adversos esperables con

cualquier tipo de diálisis. En este estudio, a diferencia de otros informes, no se observó trombocitopenia.

Prometheus fue comparado con MARS en un estudio retrospectivo en 18 pacientes con IHAC.¹⁴ Ambos métodos demostraron ser seguros y eficaces en disminuir los niveles tanto de sustancias adheridas a albúmina como de sustancias libres, con una tendencia a la superioridad de Prometheus sobre MARS. No se pudieron sacar conclusiones con respecto al aumento de la supervivencia por las características del trabajo y la heterogeneidad de los pacientes. Con respecto a la seguridad de los métodos, ambos fueron seguros en líneas generales. Se observó leve trombocitopenia en ambas ramas del estudio y dos pacientes tratados con MARS presentaron mayor sangrado. Otros estudios mostraron similares resultados.¹⁵⁻¹⁷

Recientemente ha finalizado el estudio HELIOS en el cual se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con Prometheus en 77 pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica, en forma prospectiva, aleatorizada y controlada.¹⁸ Los resultados de este estudio han mostrado que Prometheus aumenta significativamente la supervivencia de estos pacientes cuando presentan una función hepática muy afectada (expresada por un *score* de MELD de 30 o superior) o cuando presentan síndrome hepatorenal. Prometheus podría constituirse en una herramienta terapéutica de gran valor en este grupo de pacientes.

Figura 3. Esquema del PROMETHEUS. La hemodiálisis y la depuración hepática se realizan en serie, utilizando el mismo circuito. La albúmina del paciente es separada de manera selectiva por el filtro Albuflow, para ser depurada por dos columnas absorbentes y luego ser reincorporada al paciente.



INDICACIONES

Las indicaciones propuestas para el uso de RHENB incluyen:

a. Insuficiencia hepática aguda (IHA) e insuficiencia hepática aguda sobre hepatopatía crónica (IHAC)

Este ha sido el escenario sobre el cual más se ha evaluado el empleo de las distintas modalidades, principalmente en IHAC.^{6,18-20} Su uso pretende reemplazar la función hepática hasta que se pueda realizar un trasplante o eventualmente hasta que se produzca la regeneración espontánea del hígado. Esto es particularmente ventajoso para aque-

llos pacientes con IHAC y contraindicación para el trasplante, ya que podrían recuperar la función hepática una vez resuelta la causa que motivó la descompensación (p. ej., hemorragia digestiva, sepsis, etc.).

b. Síndrome hepatorenal

En este caso la aplicación de los RHENB permitiría la eliminación y/o el metabolismo de las sustancias vasoconstrictoras responsables del deterioro de la función renal.^{5,18,21}

c. Hepatitis alcohólica aguda

En la hepatitis alcohólica aguda se desencadena una respuesta inflamatoria desmedida que potencia y perpetúa el daño producido por el alcohol en el hígado. La posibilidad de eliminar y/o metabolizar estos mediadores inflamatorios por los métodos de soporte hepático podría ser de utilidad en el manejo de esta entidad. Por otra parte, la insuficiencia renal, complicación frecuente de la hepatitis alcohólica aguda, también podría beneficiarse de la utilización de un soporte extracorpóreo.²²

d. Encefalopatía hepática

El uso de terapias de soporte hepático artificial ha sido poco evaluado para el tratamiento de la encefalopatía hepática. Su empleo podría ser beneficioso ya que, al eliminar las sustancias tóxicas de la circulación, acortaría la hospitalización, el tiempo de permanencia en unidades de cuidados críticos, el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y podría evitar los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central.

e. Otras posibles indicaciones

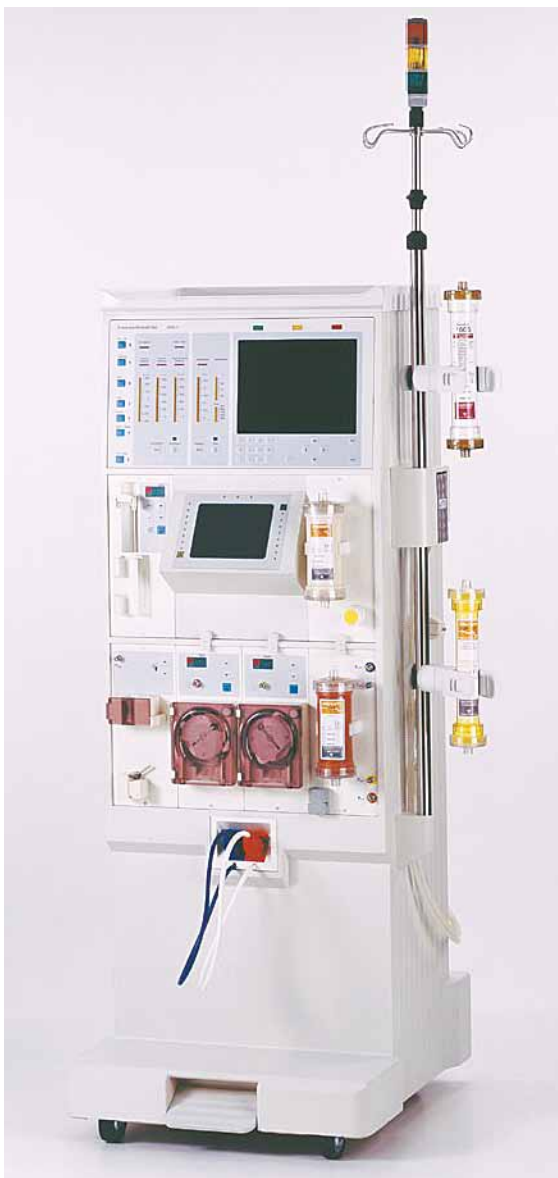
La utilización de las distintas técnicas descriptas ha sido también aplicada en casos aislados en las siguientes situaciones:

- Enfermedad colestásica y prurito intratable.^{23,24}
- Insuficiencia hepática posterior a resección hepática o trasplante hepático.^{20,25,26}

CONCLUSIONES

La mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática aguda o aguda sobre hepatopatía crónica es aún muy alta. El tratamiento más eficaz es el trasplante hepático, el cual, siendo un recurso limitado, hace necesario considerar otras opciones terapéuticas como puente al trasplante o a la recuperación de la falla hepática (soporte hepático extracorpóreo). Entre los soportes hepáticos no biológicos, el MARS, el SPAD y el PROMETHEUS, por su eficacia en términos de depuración bioquímica y parámetros clínicos, son los métodos más utilizados en los últimos años. Estudios prospectivos recientes han dado cuenta de su potencial terapéutico en estos pacientes y los posiciona como herramientas de gran valor en el manejo de pacientes seleccionados.

Figura 4. Equipo completo del PROMETHEUS.



REFERENCIAS

1. Rosa Diez G., Gadano A. Reemplazo hepático extracorpóreo. En: Do Pico JL, Greloni G, Giannasi SE, et al. *Nefrología crítica*. Buenos Aires: Journal; 2009. p. 512-9.
2. Cameron S. Breve historia de la hemodiálisis (1850-1970): hombres, materiales e ideas. En: Jofré R, López Gómez JM, Luño J, et al. *Tratado de hemodiálisis*. Madrid: Jims; 2006. p. 1-37.
3. Davenport A. Continuous renal replacement therapy for liver disease. *Hemodial Int*. 2003;7(4):348-52.
4. Sen S, Williams R, Jalan R. Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):468-75.
5. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000;6(3):277-86.
6. Heemann U, Treichel U, Loock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):949-58.
7. Kreymann B, Seige M, Schweigart U, et al. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol*. 1999;31(6):1080-5.
8. Chawla LS, Georgescu F, Abell B, et al. Modification of continuous venovenous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of serum bilirubin. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):e51-6.
9. Rosa Diez G, Greloni G, Gadano A, et al. Combined extended haemodialysis with single-pass albumin dialysis (SPAED). *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):2731-2.
10. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology*. 2004;39(5):1408-14.
11. Peszynski P, Klammt S, Peters E, et al. Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS). *Liver*. 2002;22 Suppl 2:40-2.
12. Kramer L, Bauer E, Schenk P, et al. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115(15-16):599-603.
13. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, et al. Prometheus-a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*. 2003;39(6):984-90.
14. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs*. 2006;30(4):276-84.
15. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol*. 2005;43(3):451-7.
16. Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, et al. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO J*. 2007;53(2):187-93.
17. Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support--how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(5):267-76.
18. Rifai K, Kribben A, Gerken G, et al. Extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption (PROMETHEUS®) in patients with acute-on-chronic liver failure (HELIOS Study): a prospective randomized controlled multicenter study. *J Hepatol* 2010;52 Suppl 1:S3.
19. 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.
20. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, et al. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the Prometheus FPSA system. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3079-81.
21. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial*. 2006;10(2):132-7.
22. Jalan R, Sen S, Steiner C, et al. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38(1):24-31.
23. Doria C, Mandalá L, Smith J, et al. Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus. *Liver Transpl*. 2003;9(4):437-43.
24. Rifai K, Hafer C, Rosenau J, et al. Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus). *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(10):1212-7.
25. Kellersmann R, Gassel HJ, Bühler C, et al. 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.
26. Mullhaupt B, Kullak-Ublick GA, Ambühl P, et al. First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure. *Liver*. 2002;22 Suppl 2:59-62.