

Sistemas de reemplazo hepático basados en albúmina

Raúl Carrillo Esper,* Jimena Muciño Bermejo,** Marcela Deffis Court**

Resumen

En los últimos 30 años se han desarrollado diferentes tipos de terapia de soporte hepático, incluyendo el Sistema MARS (molecular adsorbent re-circulating system) y el sistema PROMETHEUS. Ambos tienen como objetivo la remoción de toxinas normalmente depuradas por el hepatocito en pacientes con falla hepática fulminante. En este artículo se revisan las bases teóricas, aplicaciones, complicaciones y perspectivas de uso de los sistemas MARS y PROMETHEUS.

Palabras clave. Diálisis con albúmina. MARS. Prometheus. Insuficiencia hepática aguda. Trasplante hepático.

Abstract

In the last 30 years there has been development of new kinds of therapy for liver support, including MARS system and PROMETHEUS system. Both have the property of clearance of toxic particles of the blood, that normally is metabolized in the liver. In patients with acute liver failure there is the need for extracorporeal clearance. In this review we look for the scientific bases, clinical uses, complications and perspective of these new systems.

Keys words. Extracorporeal albumin dialyses. MARS. Prometheus. Acute liver failure. Liver transplant.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda (IHA), secundaria a patología aguda o crónica agudizada, llega a tener mortalidad de hasta 90% en pacientes, y una disminución de la supervivencia de 50% a cinco años por cada evento de agudización en un paciente con cirrosis hepática.¹

Durante la IHA el acumulo de toxinas, la deficiencia de factores humorales de regulación, factores de coagulación y las alteraciones hemodinámicas dan lugar a una serie de complicaciones potencialmente letales, incluyendo el síndrome hepato-renal, la encefalopatía hepática, el edema cerebral, la hipotensión severa, sangrado e infecciones oportunistas.

El manejo de la IHA se basaba en el tratamiento de la etiología, monitoreo, terapia médica de soporte y trasplante hepático; sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a trasplante hepático y aún dentro de la población candidata, hasta 30% mueren en espera de un trasplante debido a la falta de donadores hepáticos y a las características de cada paciente.² Desde hace 30 años, se han estudiado diversos métodos de soporte hepático extracorpóreo, en busca de un equivalente a la hemodiá-

lisis que aminore la mortalidad, morbilidad y costos relacionados a la IHA.

Los sistemas de soporte hepático actuales pueden clasificarse en bioartificiales (aquellos que incorporan hepatocitos vivos) y los no celulares, como la plasmaféresis, la hemoabsorción en carbón activado y los métodos de absorción extracorpórea basados en albúmina. Tanto el sistema MARS como el PROMETHEUS entran dentro de esta categoría.³

Recientemente hemos tenido la oportunidad de utilizar en el Servicio de Terapia Intensiva de Medicina Sur tanto el sistema MARS como el PROMETHEUS, por lo que creímos conveniente hacer una revisión al respecto con la finalidad de poner al tanto a la comunidad médica de estos sistemas de apoyo hepático y resaltar la importancia de su implementación en los Servicios de Terapia Intensiva.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda en la literatura actual utilizando PubMed/EBSCO/Springerlink/MD Consult como fuente de base de datos. Se revisaron dentro de los artículos y

*Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

**Médico Residente de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur.

resúmenes información relevante de los sistemas MARS y Prometheus, en busca de las siguientes características:

- Bases biológicas de los sistemas.
- Usos clínicos.
- Beneficios observados a nivel metabólico y hemodinámico.

Además se agregó a la búsqueda, beneficio costo-beneficio en pacientes con insuficiencia hepática aguda (IHA).

SISTEMA MARS

Utilizado por primera vez en 1993,⁴ el sistema de recirculación con absorción molecular (MARS), también conocido como diálisis extracorpórea con albúmina (ECAD), es un sistema de tres circuitos (Figura 1): el correspondiente a la sangre del paciente, uno con solución con albúmina y uno renal (hemodiálisis y hemofiltración).

El procedimiento funciona en dos pasos: Primero, la sangre es dializada a través de una membrana⁵ (Figura 2), en contra de una solución con albúmina al 25% en un circuito cerrado donde recircula un volumen fijo de solución con albúmina.⁶

Las toxinas unidas a la albúmina del paciente son recludadas por el dializado de albúmina del equipo, siguiendo un gradiente de concentración. La membrana es im-

permeable a sustancias con peso molecular mayor a 50kDa, por lo que la albúmina, α -1 glicoproteína, α -1 antitripsina, α 2 macroglobulina, transferrina y proteínas transportadoras de hormonas, regresan intactas a la circulación del paciente.¹

Las sustancias tóxicas son removidas de la albúmina del aparato de MARS en los circuitos de hemodiálisis/hemofiltración, a través de dos columnas absorbentes; una de carbón activado y una de resinas de intercambio anió-

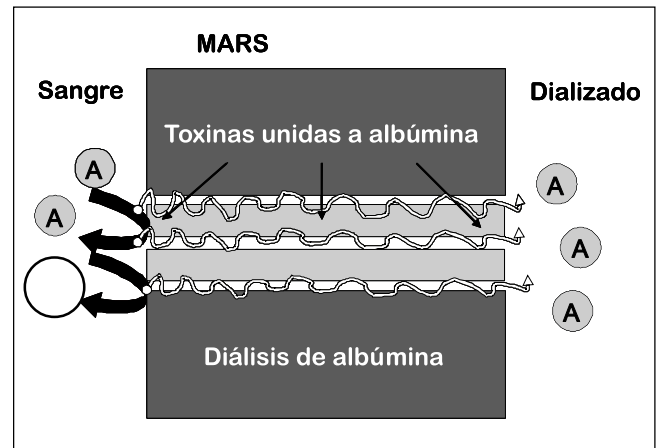


Figura 2. Membrana de MARS. Permite el paso de moléculas inferiores a 60 kD, no atraviesa membrana ni albúmina (A) ni proteínas del plasma (círculo blanco).

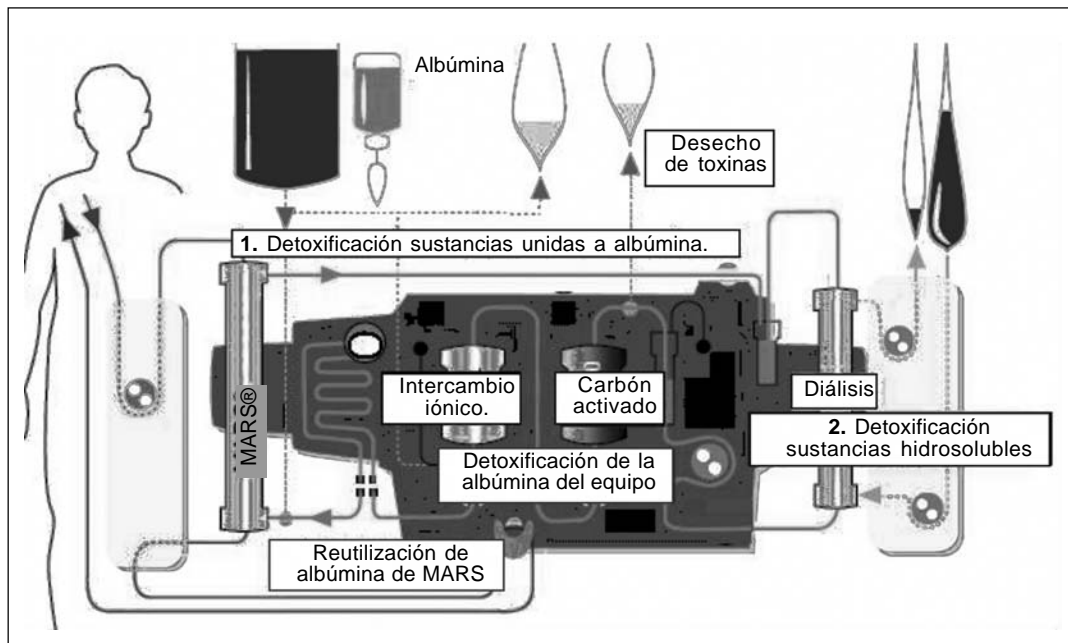


Figura 1. Sistema MARS. tres circuitos: el correspondiente a la sangre del paciente, uno con solución con albúmina y uno renal (hemodiálisis y hemofiltración).

nico de manera que puede ser reutilizada en la primera membrana del circuito.

En un segundo paso, el ultrafiltrado del paciente se pasa por el compartimiento de hemodiálisis/hemodiafiltración, donde son removidas las toxinas hidrosolubles, para luego regresar a la circulación sanguínea del paciente.

Existe también un modelo M MARS que se realiza sin el tercer componente de hemodiálisis/hemofiltración. Por lo que la sangre del paciente es expuesta a 600 cc de albúmina humana al 20%, la cual actúa como dializado. Las figuras 1 y 2 representan la secuencia de acontecimientos durante el MARS.

Gracias a las características del sistema, la terapia MARS puede extraer por lo menos dos grupos de compuestos deletéreos para el organismo; toxinas endógenas y tóxicos exógenos.

Inicialmente descrita *in vitro*, la efectividad del sistema MARS para la depuración de bilirrubina indirecta, ácidos grasos, compuestos aromáticos y medicamentos con alto índice de fijación a albúmina (teofilina) o proteínas (fenol) ha sido corroborada en diferentes modelos *in vitro*, animales y clínicos.⁷

En 2004, Sen⁸ investigó, en un modelo porcino de IHA inducida, la efectividad del MARS en la depuración de midazolam (con 97% de fijación a albúmina) y fentanil (con 85% α -1-glicoproteína). Tras una sola sesión de 4 horas, se observó una depuración de $47 \pm 2.1\%$ de midazolam y el $56.1 \pm 2.4\%$ ⁹ de fentanil. La disminución de los niveles de amonio tras el uso de MARS, se ha asociado con disminución de la presión intracraneana y aumento de la presión de perfusión cerebral.

La reducción plasmática de Oxido nítrico, por retiro directo por el sistema de membranas¹⁰ se ha relacionado a mejoría de la estabilidad hemodinámica.

El papel de la regulación humoral del MARS vía depuración de mediadores inflamatorios es incierta. Recientemente, Llonen investigó el perfil de citocinas pre y post MARS en un grupo de 49 pacientes con falla hepática;¹¹ Los niveles basales de IL-2sRa fueron significativamente menores en pacientes con mejor desempeño clínico. Por otro lado, los pacientes con una disminución mayor de IL-8 e IL6 después de la última de tres sesiones de MARS tenían mejor desempeño clínico.

El impacto del MARS sobre las concentraciones de citocinas es incierto, ya que la mayoría de ellas tiene una vida media corta y recambio rápido, y, su disminución al final de las tres sesiones podría representar una menor tasa de producción, no necesariamente una mejor respuesta global al MARS. Además de la disminución en los

niveles séricos de diversas toxinas, se han descrito beneficios hemodinámicos del uso del sistema MARS a nivel cardiaco, esplácnico, y cerebral.

La hemodiálisis es útil en los pacientes hepatópatas, especialmente en paciente en los cuales se puede proveer ultra filtración para prevenir edema pulmonar y la necesidad de vigilancia en las unidades de terapia intensiva previo a trasplante hepático. Las indicaciones más comunes en el uso de las terapias de reemplazo renal en paciente con cirrosis son: Sobrecarga hídrica, hiperkalemia severa, Acidosis metabólica severa, azoemia severa (sospecha clínica alta), intoxicaciones agudas de medicamentos, síndrome hepatorenal tipo II.¹²

En 2006, Laleman, *et al.*¹³ compararon la mejoría hemodinámica lograda con terapia médica vs sistemas de soporte hepático (MARS o PROMETHEUS) en pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada, se documentó que los pacientes mostraban disminución significativa ($p < 0.05$) de la PAM después de ser tratados con terapia médica, mientras que aquellos tratados con MARS,

aumentaban la presión arterial media ($p < 0.05$), el volumen latido, ($p < 0.028$) y resistencias vasculares periféricas ($p < 0.036$), y aquellos tratados con el sistema PROMETHEUS tenían parámetros hemodinámicos estables, excepto por un incremento significativo ($p < 0.001$) al final del tratamiento. Al comparar los efectos hemodinámicos observados entre los diferentes grupos de tratamiento, se confirmaron los efectos benéficos de la terapia con MARS en el incremento de la PAM ($p < 0.002$) volumen latido ($p < 0.003$) y resistencias vasculares periféricas ($p < 0.007$). En el mismo estudio se comprobó que, tres a siete días después del tratamiento, no había diferencias significativas en la presión arterial media entre los pacientes sometidos a diversos tipos de terapia.

En 2007,¹⁴ Donati, *et al.* compararon la repercusión hemodinámica del uso de MARS vs. infusión de albúmina en pacientes con cirrosis hepática terminal sin TIPSS (cortocircuitos porto-sistémico transyugular), midiendo, mediante US Doppler y bioimpedancia eléctrica torácica, la velocidad portal, los índices de resistencia renal y esplácnica, el gasto cardiaco, el volumen latido, la frecuencia cardiaca, presión arterial y resistencias vasculares periféricas. Mientras que en los pacientes tratados con infusión de albúmina los parámetros hemodinámicos medidos no mostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa, en el grupo tratado con MARS se encontró disminución en la resistencia al flujo esplácnico y renal ($p < 0.02$ y 0.01 , respectivamente) y aumento en el flujo sanguíneo portal, resistencias vasculares periféricas y presión arterial media ($p < 0.02$, 0.04 y 0.03 , respectivamente).

En un modelo experimental con cerdos con falla hepática inducida por isquemia Sen⁸ encontró que la terapia con MARS no modificaba el flujo sanguíneo cerebral de marcadores séricos de estado proinflamatorio (isoprostanos F2, amonio), pero sí disminuía tanto la presión intracraneal en las primeras 6 horas de establecida la falla hepática, como el contenido de agua en la materia gris encefálica.

Aunque aún no existe evidencia a largo plazo sobre el uso de hemodiálisis o bombas extracorpóreas de terapia hepática,¹⁵ múltiples estudios han demostrado su utilidad y costo efectividad en diversas patologías.

El sistema MARS ha sido estudiado en su mayoría durante falla hepática aguda, donde ha demostrado disminución de hiperbilirrubinemia, prurito secundario¹⁶ y mejoría de la encefalopatía hepática, función circulatoria y renal.¹⁷

En un estudio con 26 pacientes con IHA (n = 26) por colestasis intrahepática (bilirrubina total > 20 mg/dL) tratados con MARS, incluye a 10 pacientes de UNOS (United Network Organ Sharing) estado 2b de los cuales todos sobrevivieron y 16 pacientes de estadio 2^a de los cuales sobrevivieron siete.⁶ En el contexto de IHA se trataron nueve casos de falla hepática fulminante, en los cuales se demostró mejoría de la bilirrubina sérica y amonio, así como mejoría de la sintomatología neurológica, tres de nueve pacientes lograron mejoría sin necesidad de trasplante hepático.¹⁸ Los restantes seis pacientes fueron sometidos a trasplante hepático y de estos cuatro fallecieron por sepsis abdominal.

El estudio clínico controlado fue realizado en 70 pacientes con encefalopatía hepática fueron asignados aleatoria ente a MARS o terapia médica, obteniéndose una mejoría clínica en un porcentaje mayor en pacientes sometidos a MARS (34 vs- 19%).¹⁹

Mitzner¹⁸ investigó el papel de la terapia de soporte hepático con MARS en el tratamiento de pacientes con síndrome hepatorenal, encontrando que el tratamiento con MARS se relacionaba con una sobrevivida hospitalaria de 62%, reversión de la oliguria/anuria y ascitis, aumento de la presión arterial media, disminución del grado de encefalopatía y de mejoría de los niveles séricos de bilirrubina, creatinina y sodio.

En un estudio en pacientes con IHA que cumplían criterios para trasplante,²⁰ el uso de MARS mejoró el nivel de encefalopatía (p = 0.02), bilirrubina conjugada (p = 0.05) e INR (0.006%), con excelente tolerancia: 10% presentaron hipotensión post-MARS (reversible con expansión de volumen en todos los casos), 6% de los pacientes presentó trombocitopenia asociada. En 4% de los procedi-

mientos se presentó coagulación temprana del circuito, y otro 4% presentó fallas técnicas.

En pacientes con insuficiencia hepática crónica en espera de trasplante²¹ el MARS es seguro y eficaz como terapia de puente para disminuir los niveles de urea, creatinina, bilirrubina y amonio. Se ha propuesto que el MARS, al mejorar el estado hemodinámico del paciente, la colestasis y el nivel de toxinas séricas, acelera la regeneración del injerto, mejorando el pronóstico de los pacientes.

En un estudio²² clínico prospectivo de diez pacientes consecutivos con falla hepática, todos los pacientes que recibieron solo MARS (cinco enfermos) o trasplante hepático (dos enfermos) fallecieron, mientras que los tres pacientes que recibieron MARS previo a trasplante hepático sobrevivieron.

Se ha reportado el uso del sistema MARS como terapia segura y eficaz en una paciente embarazada con enfermedad colestásica asociada a prurito intratable, en quien el uso de ácido desoxicólico estaba contraindicado por ser teratogénico.²³

En una revisión sistemática de 12 estudios en que se utilizaron sistemas de soporte hepático, incluyendo tres estudios con sistema MARS, se encontró que, en conjunto, los diversos tipos de sistemas de soporte hepático reducen la mortalidad hasta en 30%, comparado con las terapias médicas convencionales.²⁴

En cuanto ha costo-efectividad, Herman comparó la incidencia de muerte intrahospitalaria, empeoramiento de la encefalopatía y deterioro de la función renal en un grupo de 12 pacientes con cirrosis y daño hepático agudo añadido tratados con terapia MARS vs. un grupo de 11 pacientes con condiciones clínicas equiparables. Seis de los pacientes en el grupo control fallecieron durante el internamiento, mientras que en el grupo tratado con MARS sólo se registró una defunción intrahospitalaria. La incidencia de síndrome hepatorenal, encefalopatía, hipotensión severa y trastornos hidroelectrolíticos observada en el grupo control fue mayor a la observada en el grupo tratado con MARS. A pesar de que cada sesión de MARS tuvo un costo de 2500 dólares, el costo por sobreviviente calculado fue 4000 dólares menor que en el grupo control.²⁵

SISTEMA PROMETHEUS

Diseñado en 1999, el sistema Prometheus está compuesto de dos circuitos: el circuito de hemodiálisis, y el circuito FPSA (Fractionated Plasma Separation and Adsorption; absorción y separación del plasma fraccionado). El proceso se lleva a cabo en dos pasos (*Figura 3*):

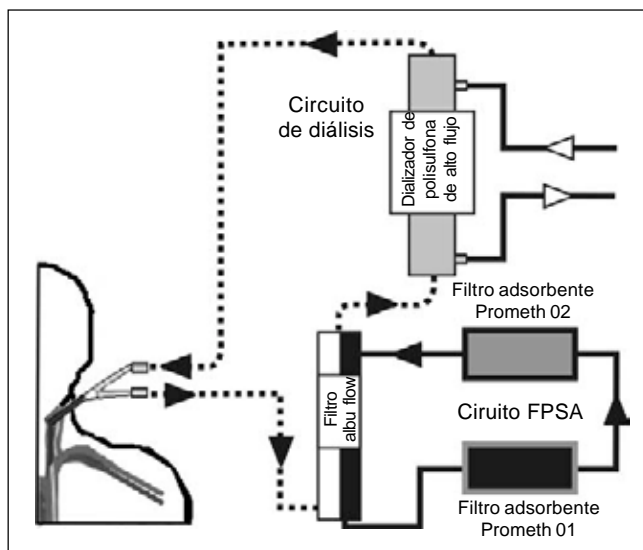


Figura 3. Sistema PROMETHEUS integrado por circuito de hemodiálisis y circuito de absorción y separación del plasma fraccionado.

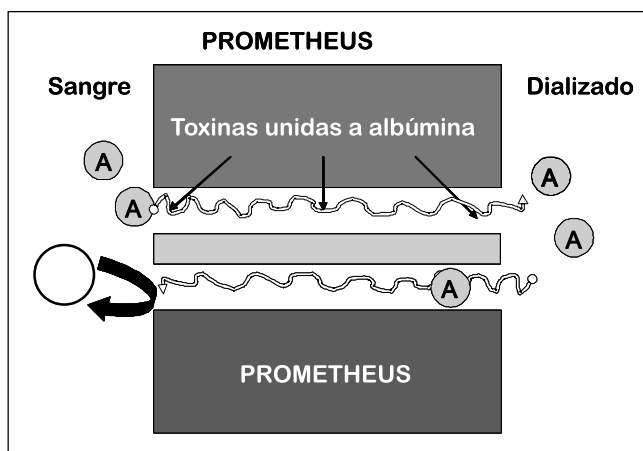


Figura 4. La membrana del sistema PROMETHEUS permite el paso libre de moléculas de hasta 200,000 kd, motivo por el cual permite el paso libre de moléculas como albúmina (A). No tan grandes como el resto de las proteínas del plasma (círculo blanco).

1. La sangre del paciente pasa a través de un filtro capilar (Figura 4) con poros de 300, 000 kDa, que permite el paso de la albúmina del paciente (y las toxinas unidas a ésta) a un circuito plasmático secundario, mientras que otros solutos con mayor peso molecular y las células permanecen en el plasma del paciente; la albúmina filtrada es profundida de manera consecutiva a los cilindros Prometh 1 y 2, que contienen membrana adsorbentes de alta afinidad en donde las toxinas unidas a albúmina quedan unidas. Ya libre de toxinas, la albúmina regresa al paciente.

2. En el segundo circuito,²⁶ el plasma del paciente es sometido a una diálisis convencional para remover las toxinas hidrosolubles.

A diferencia del sistema MARS, el sistema Prometheus no requiere aporte extra de albúmina.²⁷ La figura 3 muestra una representación esquemática del sistema PROMETHEUS.

El tratamiento con sistema Prometheus, es biocompatible y seguro, así como efectivo en el tratamiento de falla hepática fulminante con abuso de sustancias, encefalopatía hepática y falla hepática crónica agudizada.²⁸

Ya desde los primeros estudios in vitro,²⁹ Rifai se demostró la eficacia del sistema Prometheus para la depuración de Bilirrubina, ácidos biliares, y triptófano, sin afectar las concentraciones de IgG, fibrinógeno o Antitrombina III (que permanecieron arriba del 90% de su nivel inicial).³⁰

El estudio piloto que demostró la seguridad, y eficacia del sistema Prometheus fue realizado en 11 pacientes cirróticos con Child-Pugh promedio de 12, hiperbilirrubinemia superior a 250 y encefalopatía igual o mayor a 2, sometidos a terapia con Prometheus. Se encontró que el sistema Prometheus logró disminución de los niveles de bilirrubina, amonía, creatinina y urea, pero el único cambio estadísticamente significativo fue la disminución en la escala de Chil d-Pugh. El procedimiento fue bien tolerado, reportándose solamente hipotensión transitoria y leucocitosis como efectos adversos.³¹ Se dio anticoagulación con heparina no fraccionada a dosis bajas, pero se observaron tres episodios de coagulación del circuito secundario, que resultaron, cada uno en pérdida de 200 ml de plasma del paciente, por lo que el protocolo fue modificado, y actualmente se usa un protocolo en el que se usa citrato como anticoagulante integrado al sistema, y después se agrega calcio al plasma justo antes de que éste regrese al paciente; actualmente, la tasa de coagulación dentro del sistema es de solo dos episodios por cada 50 tratamientos.

La primera aplicación clínica de Prometheus fue publicada en 2003, en que se utilizó en un paciente con IHA secundaria a intoxicación con éxtasis y cocaína. El paciente fue tratado con Prometheus durante varios días consecutivos, y se observó mejoría en los niveles de amonía, y edema cerebral, el paciente fue dado de alta, con solo secuelas neurológicas menores.³²

En un paciente con cirrosis Child-Pugh C secundaria a Porfiria eritropoyética, con IHA, en espera de trasplante, Eefsen comparó la eficacia de una sola sesión de MARS, Prometheus o plasmaféresis para la depuración de porfiri-

na. Se observó que MARS lograba la depuración más efectiva (9.1%), seguida de Prometheus (5.9%). La plasmáferesis, solo logró disminución de 0.8%.³³

Dethloff, en 2008, compararon los beneficios hemodinámicos de una sola terapia de la terapia MARS, Prometheus o hemodiálisis en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Cada una de las modalidades terapéuticas fue comparada contra los resultados obtenidos con terapia médica sola en un grupo control. Los mejores resultados fueron o observados en los pacientes tratados con MARS, en quienes observó una mejoría estadísticamente significativa entre la PAM y niveles de creatinina antes y después del tratamiento. No se registró ningún evento de hipotensión severa que obligara a la suspensión de la terapia. MARS, Prometheus y hemodiálisis se relacionaron a disminución en la cuenta plaquetaria, pero esta fue estadísticamente significativa sólo en el grupo tratado con Prometheus.³⁴

En 2006 se realizó un estudio prospectivo sobre la disminución de las citocinas proinflamatorias en pacientes con cirrosis hepática descompensada tratados con una sesión de MARS o PROMETHEUS. Se documentó que los perfiles de depuración de citocinas eran diferentes entre los dos sistemas, siendo el sistema Prometheus más efectivo que el MARS en la depuración de IL-10, pero la depuración de IL-10, IL-6, IL-8, TNF alfa y receptor soluble de TNF alfa no fue significativa para ninguna de las dos terapias.³⁵

Se ha reportado el uso de Prometheus como terapia de puente en pacientes en espera de trasplante hepático, y prurito colestásico secundario a colestasis.³⁶

Evenopel³⁷ comparó la capacidad de Prometheus vs. MARS para la depuración de de toxinas en nueve pacientes con Insuficiencia hepática crónica-agudizada, demos-

trando la superioridad de Prometheus para la depuración de: Bilirrubina total; 48.2 vs 15.7%, ácidos biliares, 69.7 vs 65.7%, nitrógeno ureico 58.3 vs 40.3% y creatinina 39.1 vs 15.8%. (Prometheus/MARS, respectivamente).

En la actualidad, se encuentra en curso un estudio prospectivo, aleatorizado y Multicéntrico, llamado HELIOS, que tiene como propósito evaluar el impacto del sistema Prometheus en la sobrevida de pacientes con insuficiencia hepática crónica-agudizada.

CONCLUSIONES

Los sistemas de diálisis con albúmina, son sistemas que tienen gran futuro en el soporte hepático extracorpóreo. Los cuales han demostrado funcionar adecuadamente en pacientes con hepatopatías crónicas agudizadas en insuficiencia hepática aguda en necesidad de trasplante hepático, por lo que en este momento uno de los usos en los que ha demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes es como función de "puente" en espera de trasplante hepático.

Así como en pacientes que por la patología de base, se espera recuperación de la función hepática. El sistema PROMETHEUS ha mostrado superioridad sobre el sistema MARS en relación a la depuración de toxinas, sin embargo no existe diferencia en la sobrevida de los pacientes con alguno de los sistemas.

Aún existen interrogantes respecto a los sistemas de soporte hepático como su efectividad en pacientes con hepatopatías crónicas o el impacto en la sobrevida. Sin embargo son las estrategias vanguardistas diseñadas para el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica agudizada.

REFERENCIAS

1. Keeffe E. Hepatic failure and liver transplantation Cap. 158. In: Goldman (ed.). Cecil Medicine. 23rd Ed; Saunders 2007, p. 1147-52.
2. Sen S, Williams R, Jalan R. Emerging Indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 468-75.
3. Stevens C. Liver Support Systems. UP to Date 2008.
4. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *SAJO J* 1993; 39: 621-5.
5. Awad SS, Swaniker F, Bartlett RH. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 2001; 130: 354-62.
6. Stange J, Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a Hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 677-91.
7. 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* 1993; 17: 809-13.
8. Sen S, Rose C, Ytrebo LM, Davies NA, Nedredal GI, Drevland SS, et al. Effect of albumin dialysis on intracranial pressure increase in pigs with acute liver failure: A randomized study. *Critical Care Med* 2006; 34: 158-64.
9. Sen S, Ytrebø LM, Rose C, Fuskevåg OM, Davies NA, Nedredal GI, et al. Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein bound drugs. *Intensive Care Med* 2004; 30: 496-501.
10. 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; 10: 1109-19.
11. Ilonen I, Koivusalo A, Repo H, Höckerstedt R, Isoniemi H. Cytokine Profiles in Acute Liver Failure Treated With Albumin Dialysis. *Artif Organs* 2008; 32: 51-60.
12. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal síndrome: pathophysiology and management. *Clin Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1066-79.

13. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care Vol* 2007; 10: 14; R108.
14. Donati G, Piscaglia F, Coli L, Silvagni E, Righini R, Stefoni S, et al. Acute systemic, splanchnic and renal haemodynamic changes Induced by molecular adsorbent recirculating system (MARS) Treatment in patients with end-stage cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 717-26.
15. Argo CK, Balogun RA. Blood products, Volumen control, and renal support in the coagulopathy of liver disease. *Clin Liver Disease* 2009; 13: 73-85.
16. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Caballería L, Mas A, Torras A, et al. Extracorporeal Albumin Dialysis: A procedure for prolonged Relief of Intractable pruritus in patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1105-10.
17. Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, Korten G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal síndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001; 5: 417-22.
18. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Novelli L, Berloco P, et al. MARS: experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 2002; 22: 43-7.
19. 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.
20. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lorho R, Boudjéma K, et al. Molecular adsorbent recirculating system diálisis patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1817-25.
21. Wagholikar GD, Lee KH, Pandey D, Leong SO, Singh R, Tan KC. Pre-transplant optimization by Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severely decompensated chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 110-12.
22. Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Cho SH, Yang JM, Han JY, et al. Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation-a pilot study. *Liver Int* 2005; 25: 740-5.
23. Lemoine M, Revaux A, Francoz C, Ducarme G, Brechignac S, Jacquemin E, et al. Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6572-4.
24. 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; 2: 217-22.
25. Hassanein T, Oliver D, Stange J, Steiner C. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed liver injury: possible impact of albumin dialysis on hospitalization costs. *Liver Int* 2003; 23: 61-5.
26. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, et al. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 1999; 23: 81-6.
27. Vienken J, Christmann H. Artificial liver. *Artif Organs* 1999; 16: 235-42.
28. Vienken J, Christmann H. How can liver toxins be Removed? *Ther Apher Dial* 2006; 10: 125-31.
28. Weber C, Strobl W, Ettenauer M, Weber V, Falkenhagen D. High performance adsorbents for a novel liver support system. *ASAIO J* 2003; 149: 195 A.
29. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus, a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; 39: 984-90.
30. Rifai K, Manns MP. Review article: Clinical Experience With Prometheus. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 132-7.
31. Kramer L, Bauer E, Schenk P, Steininger R, Vigl M, Mallek R. Successful treatment of refractory cerebral edema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr* 2003; 15: 599-603.
32. Eefsen M, Rasmussen A, Wulf HC, Brock A, Hansen BA. Erythropoietic Protoporphyrin and Pretransplantation Treatment With Nonbiological Liver Assist Devices. *Liver Transpl* 2007; 13: 655-7.
33. Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, Hojskov M, Hansen BA, Larsen FS. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: A randomized controlled study. *World J Gastroenterol* 2008; 13: 2065-71.
34. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, Haditsch B, Jung A, Lackner C, et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006; 106: R169.
35. Mitzner S, Klammt S, Stange J, Schmidt R. Albumin Regeneration in Liver Support: Comparison of Different Methods. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 108-17.
36. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus Versus Molecular Adsorbents Recirculating System: Comparison of Efficiency in Two Different Liver Detoxification Devices. *Artif Organs* 2006; 30: 276-84.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper
 Unidad de Terapia Intensiva
 Fundación Clínica Medica Sur
 Puente de Piedra No. 150
 Col. Torriello Guerra. Tlalpan
 C.P. 14050 México D.F.
 Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx