

Manejo de Falla Hepática Fulminante con MARS (diálisis hepática con albúmina)

Dr. David Benavente M. (1).
Dr. Rodrigo Orozco B. (2).
Dr. Erwin Buckel G. (3).
Dr. Guillermo Silva P. (3).
Dr. Sergio Valdés J. (1).
(1) Centro de Pacientes Críticos.
(2) Unidad de Nefrología.
(3) Unidad de Trasplante Hepático.
Clínica Las Condes.

Resumen

Clínica Las Condes tiene un activo programa de trasplante hepático. Como parte de éste nos vemos enfrentados cada vez con mayor frecuencia a manejar pacientes con insuficiencias hepáticas fulminantes (IHF). Esta condición aún mantiene elevadísimos niveles de mortalidad. Ultimamente se han desarrollado nuevos procedimientos que buscan remover las toxinas involucradas en esta condición clínica, y así permitirle al paciente ganar tiempo vital a la espera de que su hígado se recupere o bien pueda ser reemplazado por otro órgano. Como parte de ellas se desarrolló el MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), que consiste en someter a la sangre del paciente a una diálisis con Albúmina, para así depurar las toxinas que se acumulan en las IHF.

El presente artículo pretende, a través de una experiencia clínica vivida en nuestra institución, revisar el tema de la IHF, las técnicas actualmente disponibles para su manejo y comunicar al resto del equipo médico que contamos con una valiosa herramienta para manejar a los pacientes que nos sean referidos con esta grave condición.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) constituye en la actualidad el mejor tratamiento de

pacientes en insuficiencia hepática fulminante (IHF). La referencia precoz de estos pacientes a centros especializados y una adecuada selección de ellos según pautas establecidas, influirán en el resultado del tratamiento.

El problema se suscita en aquellos casos de gravedad intermedia y en los pacientes portadores de daño hepático crónico (DHC) descompensados que esperan el TH, en quienes los sistemas de soporte artificial pueden ser de gran ayuda. En ellos, el verdadero rol de estas terapias no está del todo establecido aún.

Se analiza a continuación un caso clínico referido a nuestra institución por IHF haciéndose énfasis en el manejo médico y revisión posterior del tema.

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años sin antecedentes morbidos familiares ni personales de importancia, residente en Arica. El mes de febrero de 2004, junto con su hija, presentó un cuadro de compromiso del estado general, astenia, adinamia e ictericia sin prurito, que fue diagnosticado como Hepatitis por virus A dado que tenía una IgM para VHA (+). En mayo fue hospitalizada por ictericia persistente sin ence-

falopatía hepática.

En Arica se le practicaron exámenes de laboratorio en los que destaca bilirrubina total 13,4 mg%, GOT 1788 u/l, tiempo protrombina 70%, GPT 2277 u/l, ecotomografía abdominal sin coledolitiasis ni elementos colestasicos significativos, IgM VHA (+), Hbs Ag VHB (-) anti core total VHB (-), anticurpo anti virus C (-). La intensidad de su ictericia progresa y cae la protrombinemia, a pesar de aporte de vitamina K, por lo que se deriva a nuestra institución para completar evaluación y continuar su manejo médico.

De su examen físico de ingreso destacó una intensa ictericia de piel y mucosas, conciente, con puntaje Escala de Coma de Glasgow de 15 (GCS), sin encefalopatía hepática, sin estigmas de daño hepático crónico, con un hígado que se proyectaba a 3 cms bajo reborde costal de borde liso, sin ascitis.

La paciente evolucionó con compromiso cualitativo de conciencia progresivo y anememia en ascenso. La tomografía axial computada (TAC) de cerebro no mostró elementos patológicos y el electroencefalograma (EEG) fue informado con actividad delta trifásica difusa de predominio anterior, sin actividad epileptogénica, concordante con encefalopatía hepática.

Se evidenció en los exámenes ictericia progresiva e hipoprotrombinemia severa

TABLA 2 / Evolución exámenes en UTI

BT	9.5	27	26	21	15	14	10	12	9	24
BD	5.7	17	25	17	10	11	6	8	6	19
GOT	409	1788	2006	827	751	468	465	479	438	307
GPT	320	2277	1259	727	701	764	761	833	795	668
GGT	-	-	18	20	16	17	20	20	22	34
FA	121	75	99	81	82	80	82	132	143	149
TP	70	35	39 %	42 %	45 %	38 %	39 %	43 %	46 %	70 %
FV	-	-	56 %	42 %	39 %	49 %	47 %	47 %	47 %	82 %
AMONIO	-	-	121	180	90	91	79	85	59	58
ENCEF	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
GCS	15	15	15	6	7	7	7	9	14	15
PIC	-	-	-	5	5	7	5	6	5	-
PAM	-	-	-	95	90	85	90	95	95	-
PPC	-	-	-	90	85	78	85	89	90	-
	Ingreso CLC	Ingreso Intern.	UTI	1er MARS	2do MARS	3er MARS	Egreso UTI			
	DURACIÓN MARS			16:30 hrs.	20:30 hrs.	12:00 hrs.				
				4/5/04	6/5/04	8/5/04	12/5/04			

(Tabla N° 1). Se traslada a la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) del Centro de Pacientes Críticos (CPC) de Clínica Las Condes para su seguimiento.

Evaluada por el Equipo de Transplante se la activa como urgencia nacional para ser receptora de TH de donante cadáver. Fue intubada conectándola a ventilación mecánica. Se instaló catéter captor subdural para medir presión intracraneana

TABLA 1 / Exámenes de laboratorio de ingreso a UTI

Bilirrubina total	: 26	IgM CMV (-)	: (+)
Bilirrubina directa	: 25	IgG CMV (+)	: 54
Fosfatasas Alcalinas	: 99	IgM Epstein Barr	: (-)
GGT	: 18	IgM VHA	: (+) 1.35
GOT	: 2006	Ac VHA	: (+) > 400 MUI
GPT	: 1259	VIH	: (-)
Amonio	: 121	VHC	: (-)
Tiempo de Protrombina	: 39 %	VHB	: (-)
Factor V	: 56 %	Changas	: (-)
BUN	: 6	Toxoplasma IgM	: (-)
Creatinina	: 0.59	Toxoplasma IgG	: (-)
NA + pl	: 138		
IgG	: 3923		
IgA	: 768		
IgM CMV (-)	: (+)		

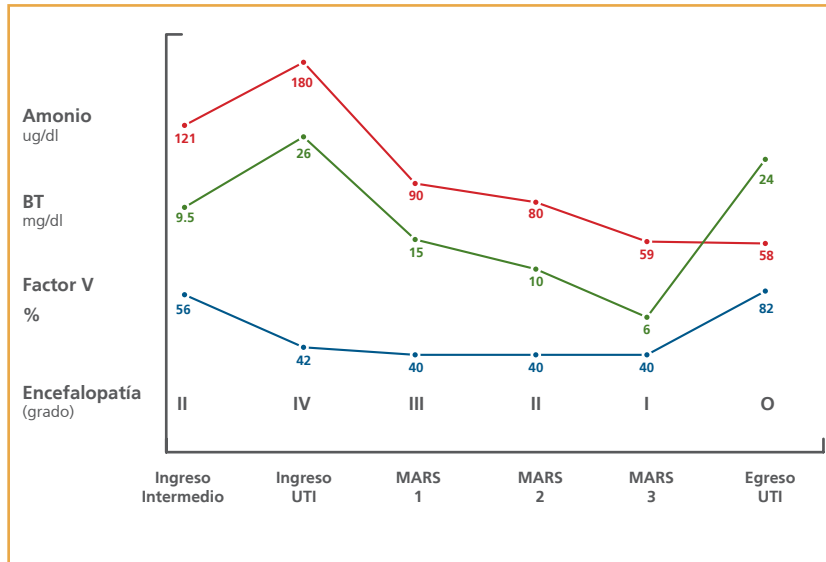


Figura 1



Figura 2

GRÁFICO 1



(PIC) y se instaló monitoreo hemodinámico invasivo para optimizar presiones de perfusión cerebral (PPC).

A la espera de ser transplantada, la paciente se conectó a diálisis hepática con albúmina (MARS), (Figura N° 1 y N° 2), completando tres ciclos. Durante dicha etapa la paciente mantiene en forma persistente PIC entre 5 – 7 mm/Hg y PPC entre 78 y 90 mmHg.

En relación a los tres procedimientos se evidenció franca mejoría neurológica, descenso de la bilirrubinemia y de la amonemia, así como de los parámetros de síntesis hepática, sin insuficiencia renal asociada (Tabla N° 2 - Gráfico N° 1). Ello permitió desactivarla de la lista de TH, retirarla de ventilación mecánica y extubarla exitosamente. Una vez mejorada su hemostasia, se procedió a realizar biopsia hepática percutánea, que informó espacios porta sin fibrosis, con moderada cantidad de infiltrado inflamatorio (linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos); lámina limitante respetada, conductos biliares y vasos sanguíneos normales. En el parénquima se visualizan macrovacuolas de grasa hepáticas (20%), balonamiento hepatocelular, cuerpos apoptóticos, amplias áreas de necrosis confluyente alrededor de venas centrales, puentes de necrosis centrocentrales, marcada colestasis canalicular

e intracelular. Venas centrales normales. El diagnóstico histológico fue hepatitis aguda colestásica, con necrosis confluyente y esteatosis hepática leve.

La paciente es dada de alta en buenas condiciones, sin secuelas, reintegrándose a sus actividades laborales habituales, manteniendo controles regulares en nuestra institución.

DISCUSIÓN

La insuficiencia hepática fulminante (IHF) es una entidad clínica que resulta de un daño hepático agudo grave, asociado la mayoría de las veces a una necrosis hepática masiva. Se produce un deterioro grave y rápido de la función de síntesis y de depuración hepática, con desarrollo de encefalopatía, en un paciente con función hepática previa normal o bien con una hepatopatía crónica compensada. Hay cuatro criterios diagnósticos que la sustentan:

- Ausencia de enfermedad hepática o bien hepatopatía crónica previa compensada.
- Disfunción hepática con ictericia y protrombinemia menor de 40%.
- Desarrollo de encefalopatía hepática.
- Todos ellos deben estar presentes dentro de un determinado periodo de evolución del

cuadro clínico (criterios de temporalidad).

CRITERIOS DE TEMPORALIDAD DE IHF

I.- Se clasifica según O'Grady (1,2) en tres grupos:

- **Hiperaguda:** Cuando el desarrollo de encefalopatía hepática ocurre dentro de los primeros siete días de iniciada la ictericia. Las etiologías más frecuentes en este grupo son: Acetaminofeno, virus de hepatitis A (VHA) y B (VHB). Se asocia con mayor frecuencia a edema cerebral.
- **Aguda:** La encefalopatía hepática se produce entre los 8 – 28 días de iniciada la ictericia. Las causas más frecuentes son virales y farmacológicas (reacción idiosincrática).
- **Subaguda:** El desarrollo de la encefalopatía se produce entre las 5–26 semanas de iniciada la ictericia. La etiología más frecuente es la Hepatitis no A - no B. En este grupo se presenta con mayor frecuencia hipertensión portal y falla renal.

II.- Se clasifican según Trey y Bernau en dos grupos (1,2) :

- **Fulminante:** Cuando el desarrollo de encefalopatía hepática aparece dentro de las primeras dos semanas de iniciados los síntomas, en un paciente sin hepatopatía previa o bien cuando ella se presenta hasta dos semanas después de iniciada la ictericia, independiente de la situación hepática basal del paciente.
 - **Subfulminante:** Cuando la alteración de la función de síntesis y la encefalopatía hepáticas se desarrollan entre los plazos estipulados para IHF y los seis meses de comenzado el cuadro clínico.
- La IHF tiene una incidencia desconocida en el mundo. En EE.UU., entre los años 1980 y 1988, se registraron 7500 fallecimientos por esta causa. Cada año se presentan entre 2300 y 2800 casos con una letalidad de 3,5 fallecidos / millón de habitantes / año (1).
- La incidencia en Chile de IHF es desconocida (3). El Grupo de Gastroenterología de Clínica Las Condes, en conjunto con los Hospitales Luis Calvo Mackenna y Hospital Salvador, estiman un aumento de la incidencia de los casos de IHF, llegando en los últimos años a estabilizarse en siete casos por

año en estos tres centros (Figura 4).

La mortalidad global en los casos que no logran trasplantarse es de aproximadamente 80%. Ella a su vez varía entre los diferentes subgrupos de pacientes, siendo sin TH de 37% en el grupo hiperagudo, de 90 – 93% en las agudas y de 86% en los subagudos (1, 2).

La etiología se desconoce en el 30 al 50% del total de las IHF. En las que se logra identificar la causa (Tabla N° 3), las más frecuentes son virales y tóxicas (especialmente la secundaria a Acetaminofeno). Existen variaciones etiológicas según las zonas geográficas en las que se analice (1-3).

Desde el punto de vista fisiopatológico, existe una acumulación en la circulación sanguínea de sustancias vasodilatadoras, entre las que destaca el Óxido Nítrico (ON). Estas sustancias se unen a albúmina y no logran ser depuradas adecuadamente por el hígado, generando un estado de circulación hiperdinámica caracterizado por disminución de la resistencia vascular sistémica, aumento del

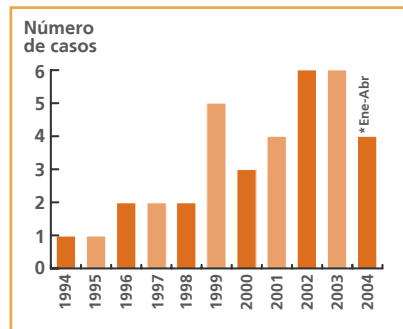
gasto cardiaco e incremento del transporte y consumo de oxígeno tisular (2). Clínicamente cursa con encefalopatía hepática asociada a edema cerebral, hipoglicemia, discrasia sanguínea, compromiso hemodinámico y falla renal aguda. Frecuentemente se asocia a infecciones (1-4) y finalmente evoluciona hacia falla orgánica múltiple (FOM).

Los factores pronósticos a considerar en estos pacientes son el grado de encefalopatía hepática (Tabla N° 4), edad, etiología de la IHF, tiempo de protrombina, concentración de bilirrubina plasmática y el PH arterial (4, 5). Según ellos, podremos tener una orientación en términos de la capacidad de recuperación del hígado del paciente. Dichos parámetros fueron considerados en varios modelos predictivos, que permiten identificar a los pacientes de peor pronóstico y así poder activarlos para trasplante en forma oportuna. Destaca el generado en el King's College Hospital de Londres (Tabla N° 5).

En una serie de 588 pacientes que presentaron IHF entre los años 1973 y 1985 manejados médicamente, se separaron dos grupos de pacientes según la etiología de la IHF (intoxicación por acetaminofeno vs otras). Para cada uno de ellos estableció criterios de indicación de TH, que tenían un valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de 88 y 65% en los intoxicados por acetaminofeno y 79 y 50% en los que tenían IHF por otras causas respectivamente (5).

La única terapia que ha demostrado mejorar el pronóstico de los casos más graves es el TH, pero tan sólo el 15% de los

FIGURA 4 / Hepatitis Fulminante (CLC - HLCV - HS) 1994 - 2004*



pacientes con IHF tendrá acceso a esta terapia (1-4).

La escasez mundial de donantes ha obligado a desarrollar terapias de reemplazo de la función hepática para apoyar a estos pacientes mientras su hígado recupera su función de síntesis y detoxificación o bien hasta que el paciente logre ser sometido a TH.

Desde 1960 se han utilizado numerosas terapias de apoyo para mejorar la supervivencia de la IHF entre las que destacaron la hemodiálisis, plasmáferesis, hemoperfusión y la exanguinotransfusión (6, 7). Todas ellas mostraron resultados desalentadores en términos de regresión de la encefalopatía, mejoría de parámetros de laboratorio y de la sobrevida global. Ello, sumado a la morbilidad generada por cada una de estas técnicas, llevó a que nunca se haya establecido alguna de ellas como tratamiento de consenso para esta condición clínica (6, 7).

A partir de la década pasada comenzaron a desarrollarse nuevas técnicas de depuración hepática extracorpórea biológicas

TABLA 3 / Causas de IHF

Infecciones Virales:

Hepatotropicos: VHA, VHB, delta, VHE.
No Hepatotropicos ; CMV, Epstein Barr, Herpes Simples, Varicela, Adenovirus.

Drogas y Toxinas: Acetaminofeno, Tetracloruro de Carbono, Amanita Phalloides, Bacillus Cereus, Sulfonamidas, Tetraciclinas, Ecstasy, Halotano, Isoniacida, Rifampicina, Ac Valproico, Disulfiram.

Cardiovasculares: Insuficiencia Cardíaca Derecha, Budd-Chiari, Enfermedad veno-oclusiva, Hígado de Shock.

Metabólicas: Hígado graso agudo del embarazo, Síndrome de Hellp, Enfermedad de Wilson, Síndrome de Reye, Galactosinemia, Intolerancia a la fructosa hereditaria.

Miscelaneas: Infiltración por linfoma o metastasis, Hepatitis Autoinmune.

TABLA 4 / Grados de encefalopatía hepática

GRADO	CONCIENCIA	FLAPPING	E. E. G
I	Euforia, depresión, alteración ciclo sueño - vigilia	+ / -	NORMAL
II	Letargia confusión	+	ANORMAL
III	Sopor mediano	+	ANORMAL
IV	Coma	NO	ANORMAL

TABLA 5 / Hepatitis Aguda Fulminante / Criterios para trasplante hepático en IHF

Criterios del King's College para indicación de trasplante	INR > 7 ó al menos 3 de los criterios siguientes: Edad < 10 años ó > 40 años INR > 3, 5 Bilirrubinemia > 18 mg / dl Aparición de encefalopatía < 7 días
Nuevos criterios del King's College para la intoxicación por paracetamol	Trasplante fuertemente sugerido: Lactato arterial > 3,5 mmol / L precoz después del ingreso y volúmen inicial Trasplante indicado: pH < 7,30 o asociación de los tres criterios siguientes: Encefalopatía grado 3 ó INR > 6,5 Creatininemia > 3,5 mg / dl o Lactato arterial > 3,0 mmol / L después de adecuada reanimación con volúmen

TABLA 6 / Terapias utilizadas en IHF

TÉCNICA	% SOBREVIDA GRUPO TRARADO	% SOBREVIDA GRUPO CONTROL	AUTORES
HEMODIÁLISIS	55 - 60	15 - 20	Silk - Opolan
HEMOFILTRACIÓN + PLASMAFERESIS	56 - 60	N / C	Rakela - Yoshiba
PLASMAFERESIS	27 - 60	14 - 22	Inoue, Soeda, Yamazaki Kondrup, Larsen
HEMOPERFUSIÓN	20 - 65	15 - 39	Silk, O' Grady, Gimson
PREFUSIÓN CON PLASMA	19	N / C	Mc Guire
HEMODIABSORCIÓN CON ABSORCIÓN DE	0 - 52	60	Ash Huges

amonio plasmáticos. Sin embargo, su beneficio en términos de supervivencia global de pacientes aún es controversial (9, 10). Para implementar este sistema se requiere de un acceso vascular veno-venoso, para lo cual se utiliza un catéter transitorio de doble lumen de diálisis que se instala en una vena de gran calibre; un módulo de diálisis convencional; un filtro de alto flujo impermeable a la albúmina (MARS flux; Terakin AG); una bomba propulsora adicional (MARS monitor; Terakin AG, Rostock, Alemania); 600 cc de solución de albúmina humana al 20% (Instituto Grifols SA. Barcelona, España); tres filtros, uno de diálisis, otro de carbón activado y un tercero con una resina de intercambio aniónico además de las líneas de conexión de ambos circuitos. El sistema funciona con un circuito sanguíneo que hace que la sangre pase en contracorriente, separada por una membrana semipermeable del compartimiento de albúmina. Las toxinas hepáticas, tanto unidas como no, a la albúmina pasarán a través de dicha membrana por gradiente

y no biológicas (8);

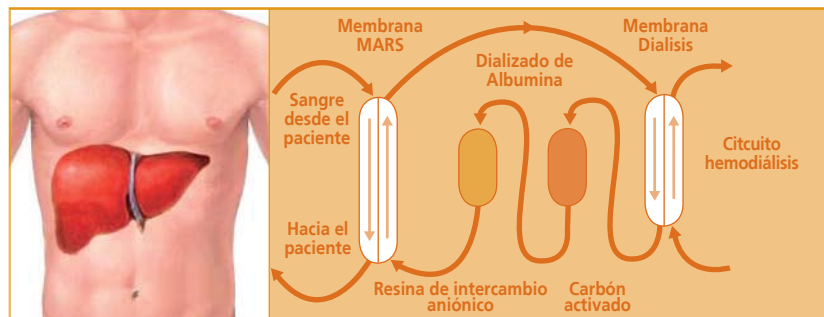
A) Las Biológicas incluyen células de hepatocitos de animales o seres humanos junto al filtro depurador de toxinas.

B) Las no Biológicas no contienen elementos celulares y se dividen a su vez en las que se basan en la depuración de moléculas hidrosolubles que circulan libres en la sangre y las que depuran moléculas que se encuentran unidas a albúmina plasmática circulante.

En este último grupo es donde encontramos MARS, que traducido al castellano corresponde al sistema de diálisis de toxinas hepáticas mediante la recirculación de adsorbentes moleculares. Es el método más utilizado en la actualidad y se encuentra disponible comercialmente desde 1999 (9).

Diálisis MARS consiste en una técnica de

hemodiafiltración extracorpórea que utiliza un dializado de albúmina, facilitando la remoción de moléculas unidas a ella, así como también moléculas hidrosolubles. Este sistema depurador ha demostrado mejorar algunos parámetros clínicos tales como encefalopatía hepática e insuficiencia renal aguda funcional (síndrome hepatorenal) y de laboratorio como bilirrubina, creatinina, nitrógeno ureico y



te de concentración (clearance difusivo) así como por arrastre del agua que pasa desde la sangre al compartimiento de la albúmina (clearance convectivo).

Se mantiene el gradiente de concentraciones de toxinas a favor del paso de ellas desde la sangre hacia el compartimiento de albúmina recirculante, porque ésta a su vez es depurada y regenerada en forma continua por los filtros de carbón y de intercambio aniónico que están puestas en serie en dicho circuito (9, 10).

Las moléculas que pueden ser filtradas por este sistema y que no son depuradas por el hígado en la IHF son principalmente el amonio, la bilirrubina, los ácidos biliares, los aminoácidos aromáticos, los ácidos grasos de cadena intermedia y corta, la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) (11).

En lo hemodinámico mejora el estado hiperdinámico propio de esta patología al aumentar la resistencia vascular sistémica, disminuir el gasto cardíaco, el transporte y consumo de oxígeno tisular (12, 13). En cuanto a los parámetros bioquímicos en este grupo de pacientes corrige la bilirrubina, amonio plasmático, creatinina y nitrógeno ureico.

La diálisis con albúmina MARS se ha utilizado principalmente en descompensaciones agudas de pacientes cirróticos, síndrome hepatorenal, en portadores de enfermedades colestásicas crónicas especialmente si tienen prurito refractario, hepatitis alcohólicas, insuficiencia hepática post hepatectomía y en la disfunción primaria del injerto post TH (14- 24).

En todas estas condiciones se ha observado en general un beneficio evidente en el tratamiento de la encefalopatía hepática y la hipertensión endocraneana (14-24). Este procedimiento puede efectuarse en forma continua o bien en sesiones intermitentes de 6 a 12 horas y ocasionalmente en sesiones de 12 a 24 horas. Sobre esta modalidad de terapia (procedimientos intermitentes) la recomendación del fabricante es que el sistema se mantenga por no más de 6 a 8 horas dado que al cabo de dicho período el sistema depura-

dor se satura y disminuye su eficiencia.

En reuniones de consenso se plantea que la terapia debe ser indicada en pacientes que cursan IHF cuando, cumpliendo los criterios del King's College London, tienen además una bilirrubina > 10 mg/dl, encefalopatía hepática > grado 2, hipertensión endocraneana y/o síndrome hepatorenal Tipo 1 como puente al trasplante hepático (10, 19).

Tendrían ventajas adicionales en los pacientes que desarrollan una IHF por enfermedad de Wilson, intoxicaciones por Amanita Phalloides e intoxicaciones por Acetaminofeno al facilitarse la depuración de sustancias tóxicas involucradas. En el registro internacional MARS se comunica que esta técnica se ha utilizado en 124 pacientes adultos con IHF. La edad promedio fue de 41,1 +/- 16,9 años, 50% fueron hombres. Sobrevivieron 77 pacientes (62%), habiéndose transplantado sólo 25 pacientes (20%). El tratamiento tuvo un promedio de 3,1 sesiones/paciente y se evitó el trasplante hepático en 11 casos (14).

La experiencia nacional con la aplicación de este procedimiento en este grupo de pacientes se limita a un total de 29 procedimientos, de los cuales 20 han sido en fallas hepáticas agudas (FHA) y 9 en pacientes con Daño Hepático Crónico (DHCr). La experiencia con MARS en pacientes que cursan IHF en nuestro país es muy escasa. Tan sólo se ha reportado en un artículo el uso de ella en este contexto, con tres pacientes tratados en forma exitosa (25). Es así como este sistema depurador es capaz de dar un soporte parcial de la función detoxificadora del hígado disfuncionante, retardando y revirtiendo en parte el desarrollo de complicaciones mayores que en el curso de la enfermedad pueden llegar a contraindicar un TH.

Se ha utilizado en la espera de la recuperación de la función hepática, lo cual ha permitido incluso evitarles el trasplante o como puente para el TH.

Sin embargo, es necesario realizar un número de estudios controlados, con un mayor número de pacientes, para establecer

el verdadero papel de la terapia MARS en la IHF. Pero la evidencia actualmente disponible hace pensar que esta terapia puede ser una herramienta terapéutica promisoriosa.

Este es el primer caso tratado con esta técnica en nuestra institución. Este procedimiento nos permitió ganar tiempo para que la IHF de la paciente se recuperase sin tener que hacerse efectivo el TH.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Gill R.Q., et al. Acute Liver failure. J Clin Gastroenterol 2001; 33: 191 – 8.
- 2> Lee W. Acute Liver Failure. NEJM 1993; 329: 1862 – 72.
- 3> Poniachick et al Insuficiencia Hepática Fulminante. Rev. Médica Chile 2002; 130: 691 – 8.
- 4> Neuberger J., Liver transplantation. J. Hepatol 2000; 32 (suppl 1): 198 – 207.
- 5> O'Grady J.G., et al .Early indicators of prognosis in Fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97 :439 – 45.
- 6> Liu J., et al Artificial and bioartificial support systems for liver failure. Cochrane Database Syst Rev 2004; I: CD003628.
- 7> Kjaergard L.L., et al . Artificial and bioartificial support systems for acute and acute on chronic liver failure: a systematic review. JAMA 2003; 289: 217 – 22.
- 8> Pares A. Sistemas artificiales no biológicos de soporte hepático. Gastroenterol Hepatol 2002; 25 (supl 1): 43 – 7.
- 9> Mitzner S., et al. Albumin dialysis using the molecular recirculating system. Current opinion nephrol Hyp 2001; 10: 777 – 83.
- 10> Bañares R., et al. Indications and therapeutic possibilities of Albumin Dialysis (MARS). Rev ESP Enferm Dig 2003; 95; 876 – 89.
- 11> Mitzner S.R., et al. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. JASN 2001; 12 (supl 17) S75 – 82.
- 12> Schimdt L.E. , et al . Systemic hemodynamic effects of treatment with mo-

lecular adsorbent recirculating system in patients with hyperacute liver failure: A prospective controlled trial. *Liver Transplantation* 2003; 9: 290 – 7.

13> Schimdt L.E., Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001; 7: 1034 – 9.

14> Steiner C., et al 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

15> Heemann U., et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949 – 58.

16> Kapoor D., et al a new treatment for hepatorenal syndrome failure. *Molecular adsorbent and recirculating system. Gastroenterology* 2000; 119: 1799 – 800.

17> Mitzner S.R., et al Improvement in hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 227 – 86.

18> Felldin M., et al. Treatment with MARS in patients with acute liver failure. *Transplant proc* 2003; 35: 822 – 3.

19> Isoniemi H. et al Current indications for albumin dialysis: acute hepatic failure . En 4th International symposium on albumin dialysis in liver disease. Rostock-Warnemunde: University of Rostock , 2002: p. 21 – 2.

20> Novelli G., et al MARS (Molecular adsorbent Recirculating System): Experience in 34 cases of acute liver failure . *Liver* 2002; 22 (Suppl 2): 43 – 7.

21> Felldin M., et all. Liver dialysis using MARS in acute hepatic failure. Promising results in a pilot setting . *Lakartidningen* 2003; 100; 3836 – 8.

22> Jalan R., et al. Extracorporeal Liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J. Haepatology* 2003; 38: 24 – 31.

23> Sen S., et al Albumin dialysis and molecular Adsorbents recirculating

(MARS) for acute Wilson´s disease. *Liver Transpl* 2002; 8: 962 – 7.

24> Kellersmann R. 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 (supl 2) 56 – 8.

25> Dalisis con albumina MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) como Puente para el trasplante hepático en insuficiencia hepática fulminante: Presentación de tres casos; Contreras B, Jorge et al. *Rev. Médica de Chile* Mayo 2004. Vol 132, Num 5. Pág 601 – 607.