

Diálisis de albúmina de paso único (SPAD) como soporte hepático extracorpóreo en paciente COVID-19 crítico. Caso clínico

GONZALO RAMÍREZ-GUERRERO^{1,2,3,4}, ANITA ZURITA-POZA⁵,
ROMYNA BAGHETTI-HERNÁNDEZ^{1,4},
FRANCISCO VILLAGRÁN-CORTÉS^{1,2,4},
BÁRBARA SEGOVIA-HERNÁNDEZ^{2,6,a},
LISETTE AGUIRRE-ADONES^{2,6,a}, OSVALDO GARAY^{1,4}

Single-pass albumin dialysis as treatment of acute on chronic liver failure during COVID-19 pneumonia. report of one case

Liver transplantation is the only effective therapy to reduce the high mortality associated with acute liver failure and acute on chronic liver failure (ACLF). Single-pass albumin dialysis (SPAD) is an extracorporeal supportive therapy used as a bridge to liver transplantation or regeneration. We report a 44-year-old man with alcoholic cirrhosis admitted for critical COVID-19 pneumonia that evolves with ACLF. SPAD technique was performed completing six sessions, with a reduction of bilirubin and ammonia levels. He evolved with severe respiratory failure and refractory septic shock, dying. SPAD is a safe and efficient technique aimed to eliminate liver toxins, preventing multiorgan damage interrupting the process known as the "autointoxication hypothesis". It is easy to implement in any critical patient unit and has lower costs than other extracorporeal liver support therapies.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1540-1544)

Key words: Acute-On-Chronic Liver Failure; Covid-19; Liver, Artificial; Liver Failure, Acute.

¹Unidad de Cuidados Críticos, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile

²Unidad de Diálisis, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

³Unidad de Trasplante y Procuramiento de Órganos, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

⁴Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile

⁵Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Postgrado, Facultad de Enfermería, Universidad Andrés Bello. Viña del Mar, Chile.

^aEnfermera Universitaria.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 9 de agosto de 2021, aceptado el 11 de enero de 2023.

Correspondencia a:

Dr. Gonzalo Ramírez Guerrero
San Ignacio #725. Valparaíso
ramirezguerrero.g@gmail.com

La insuficiencia hepática aguda (IHA) y la falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) se asocian a elevada mortalidad. La pérdida de las funciones metabólicas y reguladoras del hígado generan severas complicaciones que incluyen sangrado, injuria renal aguda, encefalopatía hepática, edema cerebral, falla cardiovascular y susceptibilidad infecciosa, culminando en falla orgánica múltiple¹.

El manejo etiológico cuando es factible y el soporte oportuno junto al trasplante hepático son los únicos tratamientos efectivos para disminuir

la mortalidad, no obstante, gran parte fallecerá en lista de espera o no serán candidatos. Las terapias de soporte hepático extracorpóreo se han planteado en este grupo como puente a trasplante o puente a la recuperación aún de manera experimental como rescate, sin recomendaciones por guías clínicas.

La diálisis de albúmina de paso único (Single Pass Albumin Dialysis-SPAD) es una de las técnicas utilizadas con este objetivo, reportada por primera vez en 1999 por Seige². Consiste en enfrentar la sangre del paciente contra una solución de dia-

lizado de albúmina a través de una membrana de alto flujo. Posterior al paso por el dializador, el dializado es eliminado junto a las toxinas con un gran consumo de albúmina, aumentando los costos de la terapia. No obstante, este costo es compensado al utilizar una solución de albúmina diluida entre 3% a 5% (a diferencia del 20% de *Molecular Adsorbent Recirculating System* o MARS)³ y además no requiere de utilización de máquinas distintas a las de terapias de reemplazo renal continuas, ampliamente utilizados en unidades de paciente críticos.

Se presenta caso de paciente con ACLF en contexto de COVID-19 que requirió utilización de SPAD. A pesar de la evolución, se discute la técnica y posibilidad de ser realizada en centros que no cuenten con otro tipo de terapia de soporte extracorpóreo hepático. Se contó con aprobación de consentimiento informado por familiar y comité ético científico del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio.

Caso clínico

Hombre de 44 años, antecedente de consumo activo de larga data de OH sin controles previos, ingresa por neumonía crítica por COVID-19 requiriendo soporte ventilatorio invasivo y prono por 72 horas con buena respuesta en intercambio gaseoso. Desde su ingreso presenta elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia de predominio directo, entre los exámenes destaca GOT 225 U/l, GPT 167 U/l, bilirrubina 3,69 mg/dl, bilirrubina directa 2,95, FA 126 U/l, albúmina 2,6 g/dL, plaquetas 280.000/ μ L y tiempo de protrombina 78%. Estudio imagenológico muestra estigmas de daño hepático crónico, circulación colateral y esplenomegalia, sin evidenciar factor obstructivo de la vía biliar. Estudio de autoinmunidad hepática y serologías virales negativas. No hay historia de consumo de fármacos hepatotóxicos. Se plantea como cirrosis descompensada con un MELD-Na 23.

Paciente evoluciona con descompensación respiratoria dada a progresión imagenológica por COVID-19 asociado a shock séptico secundario a bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*, iniciándose ceftazidima y soporte hemodinámico con drogas vasoactivas. A pesar del manejo, paciente cursa con ascenso progresivo de bilirrubina hasta

28,5 mg/dl, amonio 91,6 μ mol/L, disminución del tiempo de protrombina 57% y creatinemia 1,5 mg/dL. En este contexto se plantea cuadro como ACLF-3 (CLIF OF score 12, CLIF C-ACLF score 53) con MELD-Na 28. Se descarta el uso de fármacos hepatotóxicos intercurrentes.

Dado compromiso hemodinámico y bacteremia no controlada, se desestima trasplante hepático en ese momento. Se decide iniciar soporte hepático con SPAD como puente a eventual trasplante o recuperación, dado hiperbilirrubinemia mayor a 20 mg/dl, hiperamonemia 108 μ mol/L, deterioro de tiempo de protrombina y LRA KDIGO 2.

Se realizó SPAD con máquina Fresenius Multifiltrate en modalidad hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC) con membrana de alto flujo AV1000 S (1,8 m²). Acceso femoral derecho venoso de 13,5 fr y 30 cm de longitud. Flujo de sangre a 200 ml/min, flujo de dializado a 1.000 ml/hr con infusión de heparina a 500 U/h. Dializado de albúmina al 3% (Figura 1). Se realizan 6 terapias con un tiempo total para cada terapia de 6 horas. No hubo complicaciones durante los procedimientos, con buena tolerancia hemodinámica y sin mayor requerimientos de vasoactivos.

Se observó una reducción en los niveles de bilirrubina sérica (Figura 2) y de amonio (86,9 μ mol/L). No se pudo objetivar respuesta en encefalopatía dado sedo-analgésia. El tiempo de protrombina se estabilizó y normaliza función renal. Hemodinámicamente con buena respuesta, logrando reducción de norepinefrina desde 0,45 ug/kg/min a 0,08 ug/kg/min. Finalmente, paciente evoluciona con insuficiencia respiratoria severa refractaria y shock séptico por *S. constellatus* falleciendo a causa de falla orgánica múltiple.

Discusión

Las técnicas extracorpóreas (hemodiálisis y/o hemofiltración) son efectivas para el aclaramiento de moléculas pequeñas y amonio, pero no son efectivas para la remoción de toxinas unidas a proteínas⁴. Las toxinas hepáticas a menudo son hidrofóbicas con un peso molecular < 1.000 Da (bilirrubina = 406 Da, ácido cólico 283 Da, ácido quenodeoxicólico = 272 Da, triptófano 204 Da, fenol 94 Da, entre otros), no obstante, la unión a albúmina dificulta su remoción⁵. La adición de albúmina al dializado facilita la remoción al

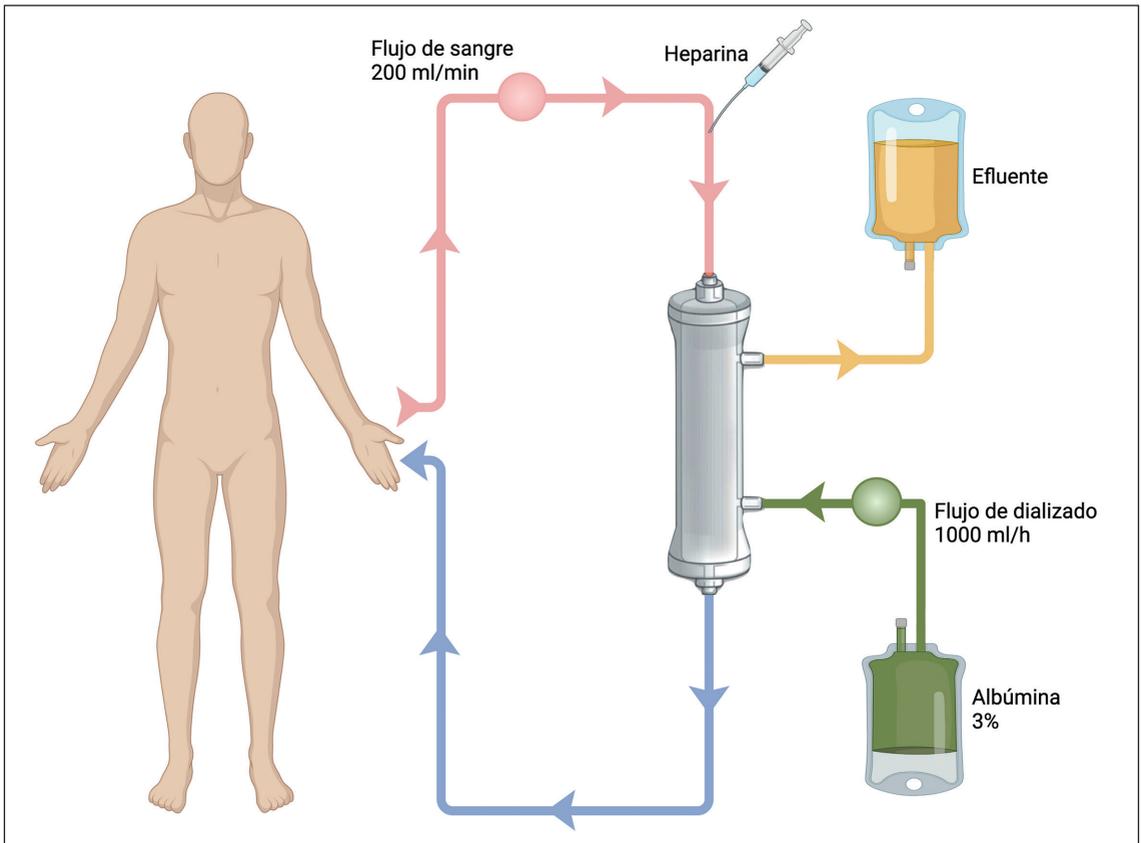


Figura 1. Esquema de conexión Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD).

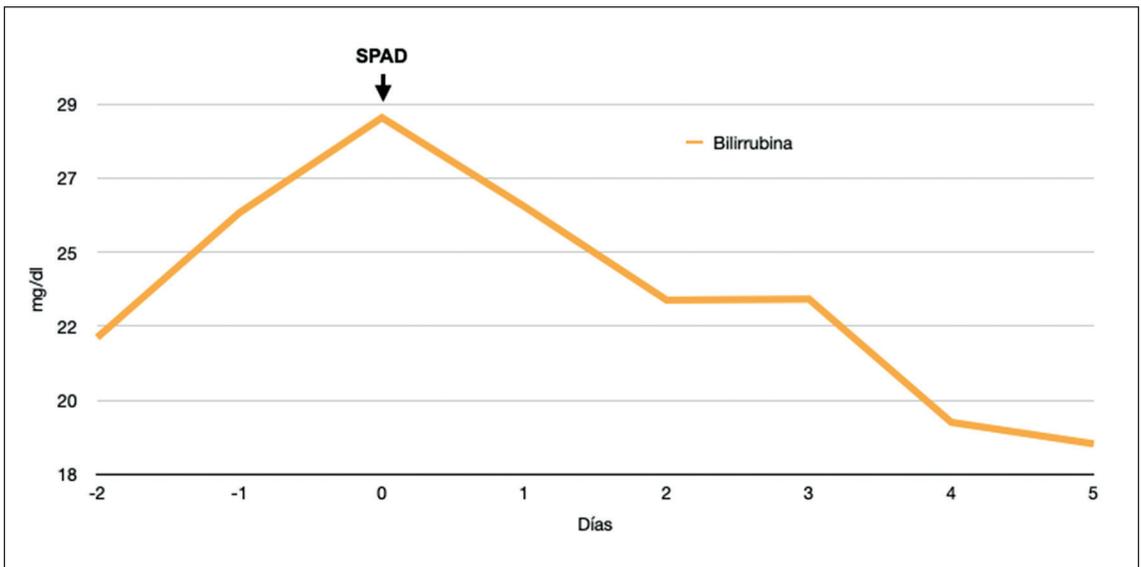


Figura 2. Perfil diario de concentración de bilirrubina previo y posterior al inicio de Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD).

generar un gradiente de concentración entre la membrana⁶. La importancia de la eliminación de tóxicos hepáticos es la cascada de daño posterior hacia otros órganos, acentuando el daño multiorgánico, fenómeno conocido como “hipótesis de autointoxicación”⁷. Ejemplos de estos procesos son la detoxificación de triptofano y fenol como falsos neurotransmisores en encefalopatía hepática⁸, la reducción de bilirrubina y ácidos biliares para la prevención de nefropatía por pigmentos biliares cuando los valores de bilirrubina son mayor a 20 mg/dl⁹ o para la prevención de la necrosis de células epiteliales biliares y hepatocitos¹⁰.

Por más de 5 décadas se ha intentado utilizar terapias extracorpóreas para el manejo de IHA y/o ACLF, no obstante, no existe evidencia definitiva documentando el beneficio de estas terapias, pero sí en su seguridad¹¹.

Un estudio multicéntrico de 182 pacientes con IHA sometidos a plasmaféresis de alto volumen mostró mejorar la sobrevida hospitalaria y libre de trasplante al comparar con manejo estándar¹². Plasmaféresis de bajo volumen mostró tener un beneficio comparable a la plasmaféresis de alto volumen¹³.

El estudio HERCOLE confirmó como la técnica de plasmafiltración acoplada a adsorción (*Coupled Plasma Filtration and Adsorption* o CPFA) es capaz de remover bilirrubina y ácidos biliares en falla hepática de forma efectiva, no obstante, el perfil de estos pacientes fue de menor severidad sin requerir ingreso a unidad de paciente crítico, limitando su indicación⁵.

Existe un único reporte de MARS en nuestro país, obteniendo buenos resultados en 3 pacientes, sin embargo, el alto costo y especificaciones para montar esta terapia dificulta la oportunidad de tratamiento según los autores¹⁴. No obstante, a pesar del costo con respecto a MARS, un reciente metaanálisis al evaluar pacientes con ACLF encontró que más de 4 sesiones se asoció con mejoría en sobrevida¹⁵.

El elevado costo de estas terapias impide su implementación de forma habitual. Los costos de CPFA son 1.250 euros, MARS-Prometheus 3.000 euros y Cytosorb 1.600 euros por sesión⁵.

El SPAD confirmó su capacidad de detoxificación hepática *in vitro* al compararlo con MARS, siendo superior a la hemodiafiltración venovenosa continua⁶, posteriormente Churchwell logró determinar la concentración óptima de albúmina

en la solución de dializado o el flujo de diálisis más eficiente, consiguiendo mejores resultados al combinar dializado de albumina a 5% y dializador de polisulfona con área de superficie 1,5 m²¹⁶. No obstante, la utilización de concentraciones de albumina al 3%, pero con un flujo de dializado de 1.000 ml/h logró una detoxificación óptima^{3,17}. En nuestro caso logramos objetivar esta dosis al utilizar la bilirrubina como marcador de depuración, logrando una reducción de ésta con una solución de albumina a 3,0% y un flujo de diálisis de 1.000 ml/h, según lo planteado por el grupo de Schmuck³.

Actualmente existen pocos reportes publicados que muestren el beneficio de SPAD al compararlo con terapia médica estándar en IHA o ACLF. Uno de ellos en pacientes adultos con disfunción hepática severa en contexto de enfermedad hepática alcohólica tratados con SPAD o Prometheus, encontrando un posible beneficio en el grupo con score MELD UNOS modificado entre 18-30 puntos como indicación para el inicio de estas terapias¹⁸. El grupo de Sponholz confirmó la seguridad del procedimiento al compararlo con MARS, pero con mejores resultados de MARS, referidos principalmente por una dosis de dializado insuficiente (700 ml/h) en el grupo SPAD, la cual posteriormente logró la misma efectividad en reducción de bilirrubina, amonio, ácidos biliares, creatinina y urea al utilizar un flujo de dializado de 1.000 ml/h para ambos y logró mejorar la sobrevida estimada a 28 y 90 días en un grupo con ACLF severo, predominando en este último grupo la cirrosis alcohólica^{19,20}.

Conclusiones

SPAD puede tener un rol de soporte hepático para conseguir tiempo como puente a trasplante o recuperación en pacientes con IHA o ACLF. Es una técnica que debe ser evaluada y validada en estudios prospectivos para tener mayor claridad sobre su beneficio y riesgos. Aún es necesario conocer el tiempo de inicio de estas terapias para optimizar su eficacia y no retrasar el traslado a un centro con capacidad de trasplante hepático, por lo que más estudios son necesarios.

Agradecimientos: El equipo agradece a la Dra. Carolina Pizarro Jofre por su excelente asistencia técnica.

Referencias

1. Bernal W, Karvellas C, Saliba F, Saner F, Meersseman P. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2021; 75 (1): S163-77.
2. Seige M, Kreymann B, Jeschke B, Schweigart U, Kopp KF, Classen M. Long term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. *Transpl Proc.* 1999; 31: 1371-5.
3. Schmuck RB, Nawrot GH, Fikatas P, Reutzel-Selke A, Pratschke J, Sauer IM. Single pass albumin dialysis - a dose - finding study to define optimal albumin concentration and dialysate flow. *Artif Organs.* 2017; 41 (2): 153-61.
4. Slack A, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int.* 2014; 34 (1): 42-8.
5. Donati G, Angeletti A, Gasperoni L, Piscaglia F, Chiocchini ALC, Scrivo A, et al. Detoxification of bilirubin and bile acids with intermittent coupled plasmafiltration and adsorption in liver failure (HERCOLE study). *J Nephrol* 2021; 34 (1): 77-88.
6. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology* 2004; 39: 1408-14.
7. Mitzner SR. Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Ann Hepatol.* 2011; 10: S21-8.
8. Harm S, Falkenhagen D, Hartmann J. Pore size - a key property for selective toxin removal in blood purification. *Int J Artif Organs.* 2014; 37: 668-78.
9. Van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM, Chang A. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction. *Kidney Int.* 2013; 84: 192-7.
10. Woolbright BL, Jaeschke H. Novel insight into mechanisms of cholestatic liver injury. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 4985-93.
11. Saliba F, Bañares R, Stolze F, Wilmer A, Parés A, Mitzner S, et al. Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts. *Intensive Care Med.* 2022; 48 (19): 1352-67.
12. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016; 64: 69-78.
13. Sthal K, Hadem J, Schneider A, Manns MP, Wiesner O, Schmidt BMW, et al. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure. *J Clin Apher.* 2019; 34 (5): 589-97.
14. Contreras J, Poiachik J, Oksenberg D, Cortés D, Cortés C, Valera JM, 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 Med Chile* 2004; 132: 601-7.
15. Banares R, Ibanez-Samaniego I, Torner JM, Pavesi M, Olmedo C, Catalina MV, et al. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019; 27: 12.
16. Churchwell MD, Pasko DA, Smoyer WE, Mueller BA. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis. *Nephrol Dial Transpl.* 2009; 24 (1): 231-8.
17. Benyoub K, Muller M, Bonnet A, Simon R, Gazon M, Duperré S, et al. Amounts of bile acids and bilirubin removed during single-pass albumin dialysis in patients with liver failure. *Ther Apheresis Dial.* 2011; 15 (5): 504-10.
18. Piechota M, Piechota A. An evaluation of the usefulness of extracorporeal liver support techniques in patients hospitalized in the ICU for severe liver dysfunction secondary to alcoholic liver disease. *Hepat Mon* 2016; 16 (7): e34127.
19. Sponholz C, Matthes K, Rupp D, Backaus W, Klammt S, Karailieva D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure - a prospective, randomized crossover study. *Crit Care* 2016; 20: 2.
20. Niewinski G, Raszeja-Wyszomirska J, Hrenczuk M, Rozga A, Malkowski P, Rozga J. Intermittent high-flux albumin dialysis with continuous venovenous hemodialysis for acute-on-chronic liver failure and acute kidney injury. *Artif Organs* 2020; 44 (1): 91-9.