

ORIGINAL BREVE



Gac Med Bilbao. 2023;120(2):60-65

Experiencia de uso de MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) en pacientes con insuficiencia hepática en el Hospital Universitario Cruces

Apodaca-López Naiara^a, Ganuza-Martínez Eunat^a, Martínez-Indart Lorea^b, Ruano-Suárez María-Carmen^a, Martínez-Ruiz Alberto^a

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Hospital Universitario Cruces. Servicio Anestesiología-Reanimación. Barakaldo, España

(b) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces Hospital Universitario Cruces. Instituto de investigación BioCruces. Unidad de Epidemiología Clínica. Barakaldo, España

Recibido el 14 de noviembre de 2022; aceptado el 03 de mayo de 2023

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia hepática.
Trasplante hepático.
MARS.

Resumen:

Antecedentes:

En presencia de insuficiencia hepática el hígado es incapaz de llevar a cabo las funciones metabólicas, de excreción y de detoxificación. Una de las medidas de soporte en estas situaciones es la técnica de depuración extracorpórea MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System).

Objetivo:

Revisión de los efectos producidos por la técnica MARS en pacientes con insuficiencia hepática en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces (HUC).

Método:

Estudio observacional retrospectivo de la terapia MARS en el periodo 2009-2015. Se han analizado los datos al inicio y a la finalización de la terapia referentes a: efectividad de la técnica (bilirrubina total, creatinina plasmática y encefalopatía), estabilidad hemodinámica (frecuencia cardíaca y tensión arterial media) y variables relacionadas con las complicaciones hemorrágicas (hematocrito, recuento plaquetario e índice de protrombina).

Resultados:

Se han encontrado resultados significativos en la disminución de bilirrubina total de 40,34 mg/dl \pm 5,69 al inicio a 25,27 mg/dl \pm 7,22 ($p=0'017$) y de creatinina plasmática

desde una mediana de 1,66 mg/dl (1,28-2,11) a 1,07mg/dl (0,79-1,39) ($p=0'012$). No se han encontrado diferencias significativas respecto a la mejoría de la encefalopatía ($p=0'99$). Los pacientes permanecieron hemodinámicamente estables, no existiendo diferencia significativa entre FC y PAM antes y después, ($p=0'33$ y $p=0'29$ respectivamente). Se encontraron diferencias estadísticas en las cifras de hematocrito y plaquetas ($p=0'012$ ambas) pero no en las cifras de IP ($p=0'55$).

Conclusiones:

En base a la bibliografía revisada y a nuestra propia experiencia podemos concluir que la técnica MARS® es un procedimiento bien tolerado y con una tasa de complicaciones bajas, en la que se observa una mejoría tanto analítica como clínica. No obstante, dado el tamaño y heterogeneidad de la muestra consideramos que se requiere una mayor experiencia y la realización de más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Gurutzetako Unibertsitate Ospitalean gibelesko gutxiegitasuna duten pazienteetan MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) erabiltzen esperientzia.

Aurrekariak:

Gibelesko gutxiegitasuna dagoenean, gibela ez da gai funtzio metabolikoak, irazitakoak eta detoxifikazioak gauzatzeko. Egoera horietako euskarri-neurrietako bat MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) gorputzez kanpoko arazketa-teknika da. Helburua: MARS teknikak Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Bizkortze Unitatean gibelesko gutxiegitasuna duten pazienteengan eragindako ondorioak berrikustea.

Helburua:

MARS teknikak Gurutzetako Unibertsitate Ospitaleko Bizkortze Unitatean gibelesko gutxiegitasuna duten pazienteengan eragindako ondorioak berrikustea.

Metodoa:

MARS terapiaren atzera begirako behaketa-azterketa 2009-2015 aldian. Terapiaren hasieran eta amaieran honako hauei buruzko datuak aztertu dira: teknikaren eraginkortasuna (bilirrubina totala, kreatinina plasmatikoa eta entzefalopatia), egonkortasun hemodinamiko (bihotz-maitasuna eta tentsio arterial ertaina) eta konplikazio hemorragikoekin lotutako aldagaiak (hematokrito, plaketa-zenbaketa eta protronbina-indizea).

Emaitzak:

Emaitza esanguratsuak aurkitu dira hasieran bilirrubina totala $40,34 \text{ mg/dl} \pm 5,69$ izatetik $25,27 \text{ mg/dl} \pm 7,22$ ($p=0'017$) izatera eta kreatinina plasmatikoa $1,66 \text{ mg/dl}$ -ko ($1,28-2,11$) medianatik $1,07 \text{ mg/dl}$ -ra ($0,79-1,39$) ($p=0'012$) murriztera. Ez da desberdintasun esanguratsurik aurkitu entzefalopatiaren hobekuntzari dagokionez ($p=0'99$). Pazienteak hemodinamikoki egonkor egon ziren, eta ez zegoen alde nabarmenik EParen eta PAMaren artean aurretik eta ondoren ($p=0'33$ eta $p=0'29$, hurrenez hurren). Desberdintasun estatistikoak aurkitu ziren hematokrito eta plaketan zifretan ($p=0'012$ biak), baina ez IP zifretan ($p=0'55$).

Ondorioak:

Berrikusitako bibliografian eta gure esperientzian oinarrituta, ondoriozta dezakegu MARS® teknika ondo onartutako prozedura dela, konplikazio-tasa txikia duena, eta hobekuntza analitiko eta klinikoa ikusten direla. Hala ere, laginaren tamaina eta heterogeneotasuna kontuan hartuta, uste dugu esperientzia handiagoa eta azterketa prospektibo, ausazkotu eta kontrolatu gehiago egin behar direla.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

Larruzalpeko erreserborio benosoak.
Konplikazioak.
Jarraipena.
Gogobetetze-maila.

KEYWORDS

Acute liver failure.
Acute on chronic liver failure.
Liver transplantation.
MARS-

Experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) in patients with liver failure at Cruces University Hospital.

Background y Aims:

The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS®) is used as a support therapy in liver failure. Our aim is to review the effects exerted by MARS® in patients with liver failure in our Reanimation Unit.

Method:

Retrospective observational study of MARS®. We analysed data prior and after therapy, concerning: effectiveness (total serum bilirubin, serum creatinine and impact on hepatic encephalopathy), hemodynamic stability (heart rate (HR) and mean arterial pressure (MAP)) and variables related to bleeding complications (haematocrit, platelet count and prothrombin index (PI)).

Results:

We found statistically significant decrease in total serum bilirubin, from 40.34 ± 5.69 mg/dl to 25.27 ± 7.22 mg/dl ($p = 0.02$) and serum creatinine, at first, median 1.66 mg/dl (IQR 1.28, 2.11) to 1.07 mg/dl (IQR 0.79, 1.39) ($p = 0.01$). No significant differences were observed regarding the improvement of hepatic encephalopathy ($p = 0.99$). No significant difference was found regarding HR ($p = 0.33$) and MAP ($p = 0.29$). Significant statistical differences were also obtained for platelet count ($p = 0.01$) and haematocrit ($p = 0.01$), but not for PI ($p = 0.55$).

Conclusion:

Liver support therapy with MARS system is a well-tolerated procedure with a low complication rate, in which both analytical and clinical improvements are observed. However, given the size and heterogeneity of the sample, a larger experience is needed and further prospective, randomised and controlled studies must be conducted.

© 2023 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Hasta hace unos años, el único tratamiento de la insuficiencia hepática tanto aguda como crónica reagudizada que había demostrado un aumento de la tasa de supervivencia era el trasplante hepático. Sin embargo, no todos los pacientes se encuentran en las condiciones necesarias para dicho trasplante, bien por existencia de contraindicaciones o por la escasez de donantes. En los últimos años se han desarrollado varias terapias de depuración extracorpórea, basadas en la diálisis con albúmina, que pueden servir de puente para el mismo, a la espera de un donante¹. Así, un análisis del grupo de patología biliar de la Cochrane encontró una reducción de la mortalidad del 33% al aplicarse en pacientes con insuficiencia hepática sobre crónica. Por otro lado, en algunos casos puede servir para la recuperación funcional del órgano nativo, no siendo necesario el trasplante¹⁻⁴.

En este contexto, desde el año 2009, en la Unidad de Reanimación del Hospital Universitario Cruces (HUC), se aplica la terapia MARS® (*Molecular adsorbent recirculating system*) dentro de un protocolo consensuado con hepatólogos y cirujanos hepáticos. Se contemplan las siguientes indicaciones: fallo hepático agudo sobre crónico en paciente en lista de espera de trasplante de hígado

o en el cauce de ser valorado para entrar en ella, fallo primario del injerto como puente al retrasplante, hepatitis aguda alcohólica en paciente que pudiera cumplir los criterios de ser trasplantado y hepatectomía masiva por causa no neoplásica, que pudiera ser tributaria de trasplante.

El presente estudio pretende mediante un análisis observacional retrospectivo de los pacientes tratados revisar los efectos de la terapia y comparar nuestros resultados con otros trabajos.

Pacientes y métodos

Se analizan los datos correspondientes a los pacientes en los que se aplicó la terapia. Al realizar la revisión, de los diez pacientes en los que se indica, dos no la reciben; en uno de los casos por empeoramiento clínico con coagulopatía y hemorragia no controlada que contraindican la técnica y en el segundo por realización de trasplante hepático ortotópico en el periodo entre la indicación de la técnica y su instauración (<12h).

Los datos analizados se corresponden con los previos al inicio de la terapia y a la finalización de la misma y hacen referencia a: efectividad de la técnica (bilirrubina total, creatinina plasmática y encefalopatía), estabilidad hemodinámica (frecuencia cardíaca y tensión

arterial media) y variables relacionadas con las complicaciones hemorrágicas (hematocrito, recuento plaquetario e índice de protrombina).

Procedimiento y protocolo de aplicación

A diferencia de las toxinas urémicas en el caso de insuficiencia renal, las toxinas hepáticas no son filtrables debido a su unión con albumina. La técnica MARS® es un método de soporte hepático, consistente en una membrana modificada de alto flujo de hemodiálisis y un líquido dializador rico en albumina que permite la retirada de éstas.

Utiliza un sistema de hemodiálisis (HD) o hemofiltración veno-venosa continua (HDFCC) convencional, al que se le adapta un circuito intermedio con albúmina humana al 20 % (600ml), combinado con una membrana de diálisis de alto flujo compuesta por polisulfona. Esta membrana no permite el paso de sustancias con un peso molecular mayor de 50 kDa (kilodalton), pero sí el de sustancias tóxicas desde el compartimento sanguíneo del paciente al compartimento de albúmina del circuito, uniéndose a ella, así como como el paso de sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular⁵.

La sangre entra en el sistema mediante un catéter central bilumen y circula contracorriente separada por una membrana del compartimento de la albumina. Esta diálisis con albumina es por difusión y convección. El dializado de albumina, a su vez, circula contracorriente en la membrana de diálisis, de esta forma son eliminadas también toxinas hidrosolubles y posteriormente atraviesa sendos filtros de carbón activado y resina de intercambio aniónico que permite la regeneración del dializante de albumina, al retener en dichos filtros las sustancias ligadas albumina como la bilirrubina^{1,5}. El flujo de sangre programado oscila entre 150-250 ml min⁻¹, siendo igual el flujo de albumina. El tiempo de tratamiento recomendado por el fabricante es de no más de 6-8h ya que en ese tiempo el sistema se satura y disminuye su eficacia. No obstante, está descrito su uso de forma continua o en sesiones intermitentes de seis a 12h, y de forma ocasional 12-24h. La terapia de sustitución renal (flujo de diálisis, dializante...) se programa según la función renal del paciente. La anticoagulación habitualmente se realiza con epoprostenol 5ng kg⁻¹min⁻¹, heparina 5U kg⁻¹ h⁻¹ o ambas.

En nuestra unidad los flujos de sangre más frecuentes programados oscilan entre 150-200ml/min y existe también variabilidad respecto al tiempo de tratamiento desde 6h a aplicación continua, debido principalmente a la coexistencia o no del fallo hepático con lesión renal. La anticoagulación se ha establecido en todos los casos con epoprostenol, si bien en algunos pacientes se ha aplicado la técnica sin anticoagulación por la severa plaquetopenia. La media de sesiones ha sido de tres por paciente.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias y porcentajes y las variables continuas me-

diantes media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico dependiendo de las características distribucionales.

Las comparaciones entre las variables continuas previas al inicio de la terapia y a la finalización de la misma se ha calculado mediante el test estadístico no paramétrico de Wilcoxon.

La comparación entre las variables dicotómicas previas al inicio de la terapia y finalización de la misma se ha realizado mediante la prueba no paramétrica de McNemar.

Se ha considerado un nivel de significación estadística $p < 0.05$. El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago USA) vs 22.0.

Resultados

Del grupo de pacientes analizado, pacientes en los que se aplicó la terapia MARS®, el 87,5% son hombres. No obstante, si tenemos en cuenta la indicación de la terapia y no la aplicación de la misma este porcentaje desciende al 70%.

La principal indicación de la terapia, 75% de los casos, ha sido el fallo hepático agudo sobre crónico. En un caso se aplicó en el contexto de una insuficiencia hepática aguda fulminante. El 62,5% de los pacientes, ya estaban trasplantados, presentaban patología colostática del injerto, recurrencia de la enfermedad de base y/o rechazo.

Cabe destacar que, si bien este tratamiento se implantó en el hospital principalmente como terapia puente al trasplante hepático, el 25% de los pacientes no precisó del mismo. Uno de los pacientes falleció durante el periodo de tratamiento.

Se han tenido en cuenta las variables al principio y al final del tratamiento, independientemente del número de sesiones realizadas. La mejoría clínica en cuando a la hiperbilirrubinemia se refrenda estadísticamente pasando de una media de bilirrubina total de 40,34 mg dl⁻¹ \pm 5,69 al inicio a 25,27 \pm 7,22 ($p = 0,017$). Así mismo el descenso de creatinina plasmática también es significativo ($p = 0,012$), siendo congruente con la técnica dialítica utilizada, pasando de una mediana inicial de 1,66 mg dl⁻¹ (1,28-2,11) a 1,07mg dl⁻¹ (0,79-1,39) tras la terapia ($p = 0,012$).

No se ha encontrado mejoría estadísticamente significativa de la encefalopatía como se observa en los valores de la tabla 1 ($p = 0,99$). No obstante, este beneficio ha sido demostrado en otras series de casos. Esto puede deberse al tamaño reducido de la muestra ($N = 8$) y de éstos sólo el 37,5% la presentaba.

Si bien al inicio del tratamiento el 25% de los pacientes precisó fármacos vasoactivos, ningún paciente precisó aumentar la dosis de los mismos durante la terapia, no hallándose diferencia significativa clínica ni analítica respecto a las variables hemodinámicas de presión arterial media (PAM) y frecuencia cardiaca (FC) (tabla I), lo que reafirma la buena tolerancia hemodinámica de la técnica ya descrita en otros estudios.

Respecto al hematocrito, recuento plaquetario e índice de protrombina (IP), variables relacionadas con la coagulopatía y las hemorragias, unas de las principales complicaciones de la técnica, existe una disminución significativa del hematocrito y plaquetas. El hematocrito pasa de un valor inicial 30.95 (27.42-34.85) a final 25.30 (22.50-27.50) ($p=0.012$), y las plaquetas de 69500 (53500-114750) a 44000 (34750-77750) ($p=0.012$). No se encuentran diferencias respecto al IP, mediana preMARS 40% (32'50) y postMARS 38% (31'5-75'66). En nuestros pacientes no se documentó ninguna complicación hemorrágica.

Discusión

Diversos trabajos han concluido que la terapia MARS® resulta eficaz en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda como la reagudización del fallo hepático crónica. Esta eficacia ha sido definida en términos de descenso de la bilirrubina, ácidos biliares y creatinina, así como mejoría en el grado de encefalopatía y en la presión arterial⁵⁻⁷. Teniendo en cuenta el reducido tamaño muestral, el análisis estadístico de las cifras de creatinina y bilirrubina total es congruente con los estudios revisados, así como con la mejoría clínica observada en los pacientes.

Aunque en nuestro estudio no se ha detectado una diferencia estadística a favor de la mejora de la encefalopatía, puede deberse al reducido número de pacientes que presentaban dicha sintomatología, así como a la valoración de la misma en términos absolutos de presencia o ausencia, y no en función de disminución de la gravedad. Así mismo, debemos tener en cuenta el sesgo de retrosección que puede ocasionar una pérdida de datos.

También observamos una mejoría franca de la función renal con descensos de los valores de creatinina y urea, así como un aumento de la diuresis, por lo que se comprueba la capacidad del sistema para depurar toxinas tanto hidrosolubles como las ligadas a la albúmina.

En general, la función hepática mejoró de forma mantenida en el 25% de los pacientes, pudiendo evitarse el trasplante por recuperación del órgano. Esta tasa de recuperación sin trasplante es similar a estudios previos⁸ que la sitúan en torno al 29%. La mayor parte de la bibliografía estudia la técnica aplicada a pacientes con reagudización de su fallo hepático crónico, pero también ha sido aplicada a casos de insuficiencia hepática aguda con éxito^{4,9}. Todo esto hace pensar que podría ser aplicada como puente a la recuperación del órgano nativo, como en el caso del hígado graso del embarazado o intoxicaciones por hepatotóxicos como la amanita phalloides o el acetaminofeno, así como en la disfunción de un injerto previo¹⁰.

Consideramos que la aplicación de esta técnica en pacientes con fallo hepático agudo o disfunciones de injerto es de gran relevancia ya que puede evitar no sólo los costes económicos sino las morbilidades asociadas al trasplante. Las características del tratamiento en cuando a inicio, duración de las sesiones y número

de éstas en las diferentes patologías está aún por determinar^{5,11}.

Cuando existe una insuficiencia hepática, nos encontramos ante pacientes con un estado hiperdinámico, en el que existe una vasodilatación periférica con una disminución de las resistencias vasculares. Tras la terapia, en diferentes estudios se puede comprobar un aumento significativo de la presión arterial media (PAM) que parece ser que, debido, entre otras causas, a la disminución de los niveles de metabolitos del óxido nítrico¹². En nuestros pacientes no hemos encontrado modificaciones en términos de frecuencia cardíaca (FC) y PAM, pre y postratamiento, ni un aumento de las dosis de vasoactivos. Por ello, sólo podemos concluir que es una técnica que no supone alteraciones hemodinámicas al paciente.

Los riesgos y complicaciones del tratamiento se limitan a los bien conocidos en el caso de la hemodiálisis, ya que el acceso venoso, tubuladuras y membranas son las mismas que en esta técnica y el dializante rico en albumina no atraviesa la membrana. Las complicaciones se asocian a problemas derivados de la punción, el catéter o la anticoagulación, como son las infecciones y los trastornos hemostáticos.

No obstante, en los pacientes con hepatopatía avanzada, son frecuentes las alteraciones de la coagulación y por tanto el riesgo de sangrado está aumentado de forma previa a la terapia⁵. En nuestra serie de casos, no hemos documentado lesiones tales como hematomas o hemorragias. No obstante, sí se observa una disminución del hematocrito y del recuento plaquetario, hechos ya descritos por Faybik et al.¹³, si bien ellos además realizaron un estudio de la función plaquetaria, mediada mediante tromboelastografía, permaneciendo estable y no existiendo aumento de la fibrinólisis. Tampoco se han detectado en nuestros pacientes infecciones asociadas a la técnica.

A pesar de las numerosas limitaciones de nuestro estudio, dado su número muestral reducido y heterogeneidad del grupo en cuanto a indicación y posología, se puede concluir que la técnica de depuración hepática con el sistema MARS® es un procedimiento bien tolerado y con una tasa de complicaciones bajas, en la que se observa una mejoría tanto analítica como clínica. No obstante, se requiere una mayor experiencia y la realización de más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados, especialmente de cara a la introducción de nuevas indicaciones y de determinar la pauta de mayor eficacia.

Contribuciones de los autores

A. Martinez-Ruiz concibió el estudio. N. Apodaca-Lopez y E. Ganuza-Martinez obtuvieron los datos. L. Martinez-Indart realizó el análisis estadístico. La interpretación de los hallazgos y redacción del primer borrador fue realizada por N. Apodaca-Lopez, E. Ganuza-Martinez Y L. Martinez-Indart. Todos los autores aportaron ideas y revisaron los borradores del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final. N. Apodaca-Lopez es la responsable del artículo.

Bibliografía

1. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Feb 1;23(3):351-63. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02765.x.
2. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Delafosse B, Barange K, et al. Predictive factors of transplant free survival in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure: results from a randomized controlled multicenter trial. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl.1): S89-s90.
3. Atienza Merino G. Evaluación de los sistemas de soporte hepático extracorpóreo en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Revisión sistemática. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33 (5) 352-362.
4. 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 Jan 8;289(2):217-22. doi: 10.1001/jama.289.2.217.
5. Saliba F. The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):118. doi: 10.1186/cc4825.
6. Moragues Ribesa C, Cases Viedmab E, Ruano Marco M. Diálisis con albúmina en pacientes con agudización de insuficiencia hepática crónica en una unidad de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)*.2006;127(17):641-4.
7. Escorsell Mañosa A, Mas Ordeig A. Acute on chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol*.2010;33(2):126-134
8. Camus C, Lavoué S, Gacouin A, Tulzo Y, Lorho R, Boudjéma K, et al. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006; 32(11): 1817.
9. Poniachik Tellera J, Contreras Basulto J. MARS en el fallo hepático fulminante. La experiencia chilena. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(2):95-9.
10. Catalina-Rodríguez MV, Bañares-Cañizares R. Sistemas de soporte hepático artificial: estado actual del tratamiento con diálisis de albúmina (MARS). *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Oct;28(8):453-61. doi: 10.1157/13078996.
11. Catalina-Rodríguez MV, Bañares-Cañizares R. Utilidad del MARS en el tratamiento de las enfermedades hepáticas. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(Supl 1):26-32.
12. 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 Transplantation* 2004 Sep;10(9):1109-19.
13. Faybik P, Bacher A, Kozek-Langenecker SA, Steltzer H, Krenn CG, Unger S, Hetz H: Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study. *Crit Care* 2006, Feb;10(1):R24.