

**Soporte hepático
extracorpóreo de la
insuficiencia hepática
mediante el sistema
Prometheus®**

CT2009/03

Santiago de Compostela, marzo de 2009

Dirección avalia-t

Teresa Cerdá Mota

Autor

Gerardo Atienza Merino

Documentalista

Beatriz Casal Acción

Para citar este informe:

Atienza Merino G. Soporte hepático extracorpóreo en la insuficiencia hepática mediante el sistema Prometheus®. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2009. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas: CT2009/03.

REVISIÓN EXTERNA

Este informe ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, agradece a Dña. Carmen Bouza Álvarez, del Instituto de Salud Carlos III y a D. Pedro Rascado Sedes, del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

El presente informe es propiedad de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia. Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Conflicto de intereses: el autor y los revisores externos declaran la ausencia de conflictos de interés en la elaboración del presente documento.

Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t
Dirección Xeral de Saúde Pública e Planificación
Consellería de Sanidade
San Lázaro s/n
15781- Santiago de Compostela
Teléfono: 881 541 831 Fax: 881 542 854
Dirección electrónica: <http://avalia-t.sergas.es>
Correo electrónico: avalia-t@sergas.es
Depósito legal: C 2395-2009

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	7
RESUMEN	9
SUMMARY	11
INTRODUCCIÓN	13
1.1 LA ENFERMEDAD	13
1.2 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA	13
1.3 DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA PROMETHEUS®	14
1.4 COSTES DE LA TÉCNICA	16
2 OBJETIVOS	17
3 MÉTODOS	19
3.1 REVISIÓN DE LA LITERATURA	19
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS	19
3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN	20
3.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	20
4 RESULTADOS	21
4.1 ESTUDIOS CLÍNICOS INCLUIDOS	21
4.2 EVIDENCIA DERIVADA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES	21
4.3 EVIDENCIA DERIVADA DE ENSAYOS ALEATORIZADOS	23
4.4 ENSAYOS EN MARCHA	24
5 DISCUSIÓN	27
5.1 METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS Y LIMITACIONES DE LA EVALUACIÓN	27
5.2 EFECTOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA Y EFECTOS ADVERSOS	27
5.3 CAMBIOS EN PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	28
5.4 CAMBIOS EN PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	29
5.5 CAMBIOS EN PARÁMETROS RELACIONADOS CON LA COAGULACIÓN	30
5.6 EFICACIA EN EL GRADO DE DEPURACIÓN DE LA TÉCNICA	30
5.7 POSIBLES INDICACIONES DE LA TÉCNICA	31
6 CONCLUSIONES	33
7 RECOMENDACIONES	35
8 BIBLIOGRAFÍA	37
9 ANEXOS	41
ANEXO 1. BASES DOCUMENTALES Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	41
ANEXO 2. CLASIFICACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	44
ANEXO 3. TABLAS DE EVIDENCIA	45

LISTA DE ABREVIATURAS

- BAL: *Bioartificial Liver Device*.
- BUN: nitrógeno ureico en sangre.
- CPS: *Child-Pugh Score*.
- DARE: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*.
- DASP: diálisis con albúmina de un solo paso.
- ELAD: *Extracorporeal Liver Assist Device*.
- FPSA: separación fraccionada del plasma y adsorción.
- HD: hemodiálisis.
- HSPROJ: *Health Services Research Projects in Progress*.
- HTA: *Health Technology Assessment*.
- IHA: insuficiencia hepática aguda.
- IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada.
- IHCT: insuficiencia hepática crónica terminal.
- IL-6: interleukina 6.
- INR: *International Normalized Ratio*.
- kD: kilodalton.
- MARS[®]: *Molecular Adsorbent Recirculating System*.
- MELD: *Model end-stage liver disease score*.
- NHSEED: *Economic Evaluation Database*.
- PAM: presión arterial media.
- TME: tratamiento médico estándar.
- TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Características del sistema Prometheus®.	15
Tabla 1: Estudios incluidos en la revisión	21
Tabla 2: Supervivencia observada en diferentes estudios tras tratamiento con el sistema Prometheus®.....	28
Tabla 3: Cambios en parámetros bioquímicos tras tratamiento con el sistema Prometheus®.....	30

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia hepática consiste en una incapacidad del hígado para llevar a cabo sus funciones metabólicas y de excreción y detoxificación de sustancias. En principio, tanto la insuficiencia hepática aguda como el deterioro de una hepatopatía crónica compensada son situaciones reversibles, no así el empeoramiento producido en un paciente con una enfermedad hepática terminal. El único tratamiento que ha demostrado mejorar el pronóstico de los casos más graves de insuficiencia hepática es el trasplante del órgano, si bien su coste y la escasez de donantes ha obligado a buscar nuevas terapias de reemplazo que sirvan de “puente” para el trasplante o que faciliten la recuperación de las funciones hepáticas, como el sistema Prometheus[®], que consiste en una plasmaféresis o filtración de la albúmina del paciente, seguida de adsorción.

Objetivos: Evaluar la eficacia y la seguridad del sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus[®] en el tratamiento de la insuficiencia hepática.

Métodos: se ha realizado una revisión de la literatura científica desde enero de 1999 hasta marzo de 2009 en las siguientes bases de datos: Medline, Embase, HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness), NHSEED (Economic Evaluation Database del National Health Service), Cochrane Library Plus, Clinical Trials Registry y HSPROJ (Health Services Research Projects in Progress). De los artículos resultantes de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron únicamente aquellos que cumplieron una serie de criterios de selección, procediéndose posteriormente a la extracción de datos y a una síntesis de la evidencia.

Resultados y discusión: Se seleccionaron 11 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 6 eran series de casos, y el resto, ensayos clínicos aleatorizados. No se recuperaron estudios de coste-efectividad de la técnica. Se ha observado la existencia de limitaciones metodológicas en los estudios incluidos, lo que dificulta la correcta evaluación de esta técnica. No existen suficientes datos para valorar el efecto del sistema Prometheus[®] sobre la supervivencia. En general, no se describieron efectos adversos graves en los pacientes tratados con el sistema Prometheus[®], observándose únicamente algún caso de trombocitopenia, de sangrado y de fugas del circuito. El sistema Prometheus reduce la presión arterial media, posiblemente por el paso de la albúmina del paciente al circuito secundario del sistema. Este sistema tiene la capacidad de depurar tanto las sustancias hidrosolubles como las unidas a proteínas, siendo el aclaramiento significativamente mayor que el sistema MARS[®] y observándose disminuciones significativas de las concentraciones de bilirrubina, ácidos biliares, amonio, creatinina y urea. Sin embargo, no produce una mejoría significativa del grado de encefalopatía hepática.

Conclusiones: Los estudios que evalúan el sistema Prometheus[®] son escasos y con limitaciones metodológicas, lo que no permite realizar conclusiones firmes sobre su efectividad en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Además, no existen datos suficientes que permitan pronunciarse sobre si aumenta o no la supervivencia de los pacientes. Esta técnica puede considerarse segura y bien tolerada por los

pacientes, aunque produce cambios hemodinámicos adversos, consistentes en una disminución de la presión arterial media. Es capaz de depurar tanto las sustancias hidrosolubles como las unidas a proteínas, observándose disminuciones significativas de las concentraciones de bilirrubina, ácidos biliares, amonio, creatinina y urea, sin que mejore el grado de encefalopatía hepática.

Recomendaciones: En el momento actual persiste la incertidumbre sobre la eficacia del sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus® en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda y crónica agudizada, debiendo ser considerado un tratamiento de carácter experimental hasta que estén disponibles más datos sobre su eficacia y seguridad en los diferentes aspectos de la insuficiencia hepática.

SUMMARY

Introduction: Liver failure is the liver's inability to metabolise toxic substances, with these products then passing into the body's systemic circulation and reaching the brain without having been purified by the liver. In principle, while both acute liver failure and the deterioration of compensated chronic liver disease are reversible situations, this is not so in the case of deterioration in patients with terminal liver disease. The only treatment that has been shown to improve the prognosis in the most severe cases of liver failure is organ transplantation, though the cost of this procedure and the scarcity of donors have rendered it necessary to seek new therapies of replacement to serve as a "bridge" for the transplantation or to facilitate the recovery of the liver function, such as the Prometheus[®] system, consisting of a plasmapheresis or filtration of albumin patient, followed by adsorption.

Objectives: To assess the medical efficacy and safety of extracorporeal albumin dialysis using the Prometheus[®] system in the treatment of the liver failure.

Methods: A review of the scientific literature was conducted from January 1999 to March 2009, using the following databases: Medline; Embase; Health Technology Assessment (HTA); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); National Health Service Economic Evaluation Database (NHSEED); Cochrane Library Plus; Clinical Trials Registry; and Health Services Research Projects in Progress (HSPROJ). From among the papers yielded by the bibliographic search, only those were selected that met a series of selection criteria; data were then extracted and the evidence summarised.

Results and discussion: Six case series and five randomised clinical trials were selected. No cost-effectiveness studies about this technology were identified. The existence of methodological limitations was observed in many of the included studies, which hindered proper evaluation of the technique. There is no sufficient data to assess the impact of the Prometheus[®] system on survival. In general, not serious adverse effects were described, with the exception of thrombocytopenia, minor bleeding and circuit leakages. The Prometheus[®] system led to a drop in mean arterial pressure probably due to the distribution of the patients' own albumin within the secondary circuit. This system has the capacity to purify both albumin-bound and water-solved substances, being clearances significantly higher compared to treatment with MARS[®]. We have observed significant decreases in the levels of bilirubin, bile acids, ammonium, creatinine and urea without a significant improvement in the grade of hepatic encephalopathy.

Conclusions: There are few studies that assess Prometheus[®] system and with methodological limitations, which hindered rigorous recommendations about the effectiveness of this technique in the treatment of liver failure. There is no sufficient data to assess the impact of the Prometheus[®] system on survival. This technique can be considered safe and well-tolerated by patients, though with adverse haemodynamic changes consistent in a drop in mean arterial pressure. This system has the capacity to purify both albumin-bound and water-solved substances, with significant decreases in the levels of bilirubin, bile acids, ammonium,

creatinine and urea without a significant improvement in the grade of hepatic encephalopathy.

Recommendations: Uncertainty continues to surround the effectiveness of the Prometheus[®] system in the treatment of acute and acute-on-chronic liver failure. This technology must be considered a treatment of an experimental basis until more data are available about the different aspects of liver failure.

INTRODUCCIÓN

1.1 La enfermedad

La insuficiencia hepática es la incapacidad del hígado para llevar a cabo sus funciones metabólicas y de excreción y detoxificación, debido a una disminución del número de hepatocitos o de la actividad funcional de éstos. Las causas son numerosas, si bien las más frecuentes son las infecciones virales, el alcohol, los fármacos u otros tóxicos, ciertas enfermedades metabólicas y alteraciones vasculares sistémicas o locales.

La insuficiencia hepática puede dividirse en insuficiencia hepática aguda (IHA) o crónica (IHC). La IHA se produce sin que exista patología hepática previa y se caracteriza por insuficiencia hepatocelular que se manifiesta por signos clínicos de encefalopatía hepática y trastornos de la coagulación. En la IHA hiperaguda o fulminante, el cuadro clínico se instaura rápidamente, con una mortalidad entre el 40 y el 80 % y caracterizada por encefalopatía progresiva y disfunción orgánica múltiple (edema cerebral, coagulopatía, insuficiencia renal aguda y compromiso hemodinámico) (1, 2). Por su parte, la IHC es consecuencia de un daño hepático crónico, independiente de su etiología y del tipo de lesión existente. Cuando un paciente con una hepatopatía crónica sufre un deterioro agudo de la función hepática, hablamos de insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA). En la génesis del deterioro agudo intervienen una serie de factores precipitantes, como la hemorragia por varices esofágicas, la sepsis o el abuso de alcohol. Estas dos situaciones son en principio reversibles, pudiendo retornar el hígado a un nivel funcional similar al que presentaba antes de hacer su presentación el factor precipitante, debiendo distinguirlas del empeoramiento o la descompensación que se produce en un paciente con enfermedad hepática terminal, y que en principio tiene carácter irreversible. En ocasiones, la insuficiencia hepática se asocia a un trastorno funcional del riñón denominado síndrome hepatorenal, caracterizado por oliguria, hiponatremia por dilución y aumento en sangre de productos deshidrogenados de deshecho, cuya fisiopatología consiste en una vasoconstricción renal intensa que reduce drásticamente el filtrado glomerular.

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática consisten básicamente en ictericia, alteraciones de la coagulación con tendencia al sangrado y ascitis, siendo también característica la aparición de grados variables de encefalopatía hepática. Su mecanismo fisiopatológico consiste en la incapacidad del hígado para metabolizar sustancias tóxicas cerebrales, tanto endógenas como exógenas, pasando estos productos a la circulación sistémica y llegando la sangre al cerebro sin haber sido depurada por el hígado (3, 4).

1.2 Tratamiento de la insuficiencia hepática

El tratamiento médico estándar suele consistir en antibioterapia profiláctica, restricción de sodio y disminución de la ingesta proteica, lactulosa oral, si existe cierto grado de encefalopatía, vitamina K y paracentesis evacuadora, con posterior

administración de albúmina, si existe resistencia al tratamiento con diuréticos o compromiso respiratorio.

El trasplante hepático es el único tratamiento que ha demostrado mejorar el pronóstico de los casos más graves de insuficiencia del órgano. Sin embargo, su coste y la escasez de donantes ha obligado a buscar nuevas terapias de reemplazo que sirvan de “puente” para el trasplante o que faciliten la recuperación de las funciones de síntesis y depuración del hígado tras una insuficiencia aguda o una agudización de una hepatopatía crónica (5). Así, desde hace algunos años se cuenta con sistemas de depuración extracorpóreos, que pueden clasificarse en biológicos y no biológicos.

Los sistemas biológicos utilizan hepatocitos vivos a través de los que se bombea la sangre o el plasma del paciente, en un circuito extracorpóreo. Los hepatocitos pueden ser humanos, utilizando células de hepatoblastoma bien diferenciado (*Extracorporeal Liver Assist Device*, ELAD), o de cerdo (*Bioartificial Liver Device*, BAL).

En un principio, los sistemas de depuración no biológicos o artificiales utilizados fueron la hemodiálisis, la hemofiltración y la hemoperfusión, sin que se lograsen grandes resultados, sobre todo en la eliminación de toxinas unidas a proteínas. Dado que la albúmina es la principal proteína transportadora del plasma, desde hace años se propugna su utilización en los sistemas de diálisis. Dentro de las diferentes técnicas existentes, la diálisis con albúmina de un solo paso (DASP) ha demostrado su utilidad (6), pero a expensas de un elevado coste, habiéndose propuesto disminuir la concentración de albúmina en el dializador, lo que parece no repercutir negativamente en su capacidad de depuración (7). En la actualidad, los sistemas utilizados se basan en la hemodiadsorción, que combina la hemodiálisis con la adsorción con carbón o albúmina, incluyendo el MARS® (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) y el sistema Prometheus®.

1.3 Descripción del sistema Prometheus®

El sistema Prometheus® (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany) fue introducido en 1999 por Falkenhagen et al. (8), y al igual que el MARS®, combina la depuración de sustancias hidrosolubles y unidas a la albúmina, aunque lo realiza de forma diferente. Se lleva a cabo mediante un equipo de diálisis Fresenius, al que se le añade un módulo para la separación fraccionada del plasma y la adsorción (FPSA). Para cada tratamiento son necesarios un filtro de albúmina, dos columnas de adsorción y un dializador Fresenius de alta permeabilidad.

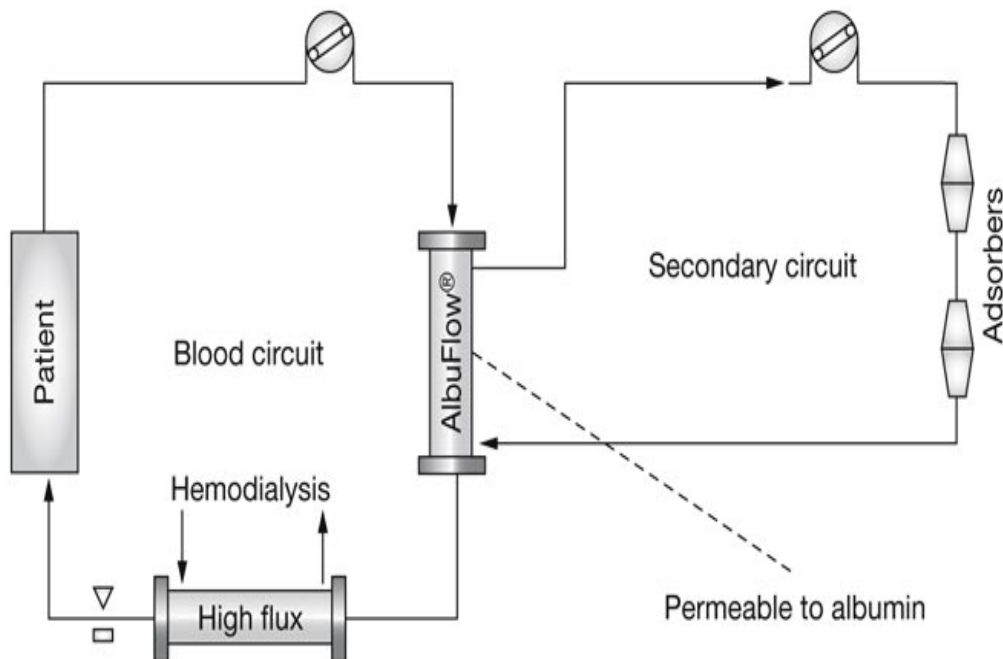
El sistema Prometheus® elimina toxinas unidas a la albúmina y toxinas hidrosolubles, en dos fases diferentes. El mecanismo básico es la plasmaféresis o filtración de la albúmina del paciente, seguida de adsorción.

Circuito de separación fraccionada del plasma y adsorción

A través de un catéter de doble luz, la sangre del paciente se introduce en el circuito secundario, en donde se realiza una filtración selectiva de la albúmina a través de un filtro de albúmina (AlbuFlow®) con un alto coeficiente de cribado

(alrededor de 250 kD). Este filtro está compuesto de membranas capilares de polisulfona (Fresenius Polysulfone®) de buena biocompatibilidad, siendo permeable a la albúmina y a otras sustancias, mientras que otras moléculas de gran peso molecular, como el fibrinógeno, no pueden atravesarlo.

Figura 1: Características del sistema Prometheus®. Fuente: Krisper et al (2007) (9).



A continuación, el plasma que contiene la albúmina pasa a través de dos columnas de adsorción en serie, una de intercambio iónico y otra de resina neutra (Prometh® 01 y 02), donde las toxinas de la albúmina son capturadas por contacto directo con el material adsorbente de alta afinidad. Después, el plasma sanguíneo y la albúmina detoxificada es devuelta al paciente. Por tanto, no se requiere albúmina externa para este proceso.

Circuito de diálisis o primario

Finalmente, la sangre es dializada para eliminar las toxinas hidrosolubles mediante un filtro de helixona Fresenius y se reintroduce nuevamente al paciente.

Todos los componentes del sistema Prometheus® disponen del correspondiente marcado CE.

Conviene resaltar que el módulo FPSA sólo se puede usar con los equipos de diálisis de Fresenius y que éste es un sistema de diálisis intermitente, no pudiéndose aplicar en técnicas continuas.

1.4 Costes de la técnica

La información sobre los costes del material necesario para la realización de la técnica fue facilitada por la casa comercial (Fresenius Medical Care).

- Costes por tratamiento (incluyen la cesión y el mantenimiento del monitor):

Descripción	Precio (con IVA)
Monitor 4008H con opción FPSA	cesión
1 columna Prometh 01	1 180 €
1 columna Prometh 02	1 180 €
1 filtro AlbuFlow AF 01	232 €
Set de líneas para 1 sesión (heparina)	23 €
Set de líneas para 1 sesión (plasma)	23 €
MultiBic Potasio 3 mmol/l	11,71 €
Concentrado bicarbonato BHD 4B	6,55 €
Concentrado ácido BHD 4A2	3,37 €
Dializador F60S	39,95 €
Diasafe Plus y Puristeril (por tto)	1,74 €
Total por tratamiento	2 701,32 €

2 OBJETIVOS

- Evaluar la eficacia y la seguridad del sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus® en el tratamiento de la insuficiencia hepática.

3 MÉTODOS

3.1 Revisión de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura científica desde enero de 1999 hasta marzo de 2009, en las siguientes bases de datos:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
 - *Cochrane Library Plus*

- Base de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*:
 - HTA (*Health Technology Assessment*)
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*)
 - NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*)

- Bases de datos generales:
 - Medline
 - Embase

- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:
 - *Clinical Trials Registry (US. National Institutes of Health)*
 - HSPROJ (*Health Services Research Projects in Progress*)

Las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo 1. De modo adicional se recogió información general localizada a través de buscadores como Google Académico hasta marzo de 2009.

El resultado de estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.0.2), con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios mediante una serie de criterios que se detallan en el siguiente apartado y, posteriormente, una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

3.2 Criterios de selección de los artículos

Para evaluar la eficacia y seguridad del sistema Prometheus[®], la selección de los artículos se realizó conforme a los siguientes criterios previamente establecidos:

- Diseño del estudio: se incluyeron todo tipo de estudios, excepto editoriales, artículos de opinión, cartas al director, estudios de un solo caso y comunicaciones a Congresos.
- Idioma: sin restricción de idioma.
- Población de estudio: pacientes con insuficiencia hepática.
- Tratamiento: con el sistema Prometheus®.
- Medidas de resultado: datos relativos a mortalidad y seguridad, supervivencia a largo plazo y efectos clínicos o sobre variables bioquímicas o hemodinámicas.

3.3 Extracción de datos y síntesis de la información

La extracción de datos se realizó siguiendo una metodología sistemática, en hojas de extracción diseñadas específicamente para esta revisión. Los datos de los estudios incluidos se presentan en tablas de evidencia, prestando especial interés a aquellas variables de eficacia y seguridad (ver anexo 2).

3.4 Evaluación de la calidad y clasificación de los estudios

La calidad de la evidencia científica de los estudios fue valorada según el diseño de los mismos, siguiendo una jerarquía de mayor a menor importancia de acuerdo con la escala de Jovell y Navarro-Rubio (10).

4 RESULTADOS

4.1 Estudios clínicos incluidos

La búsqueda bibliográfica aportó 52 referencias. Tras eliminar los estudios duplicados y realizar una lectura de los resúmenes, se seleccionaron 11 estudios para su evaluación a texto completo, de los que 6 eran series de casos (11-16), y el resto, ensayos clínicos aleatorizados (17-21), cumpliendo todos ellos los criterios de inclusión establecidos previamente. Se procedió a una lectura crítica de los estudios, a la extracción y síntesis de los resultados para su posterior evaluación y a una revisión de la bibliografía citada en ellos.

No se han localizado estudios que evalúen la técnica de soporte hepático Prometheus® desde un punto de vista económico.

En la tabla 1 se muestran las principales características de los estudios incluidos. Las tablas de evidencia con los resultados más relevantes de los mismos, pueden consultarse en el anexo 2.

Tabla 1: Estudios incluidos en la revisión

Estudio	Patología	Pacientes	Tipo de estudio	Grupos de estudio	VARIABLES de resultado
Rifai et al. (2003) (11)	IHCA	11	Serie de casos NE:VIII	Prometheus®	Supervivencia y seguridad Variables bioquímicas, hemodinámicas y neurológicas
Rifai et al. (2005) (12)	IHCA	10	Serie de casos NE:VIII	Prometheus®	Seguridad Variables bioquímicas, hemodinámicas y neurológicas
Evenepoel et al. (2005) (13)	IHCA	9	Serie de casos NE:VIII	Prometheus®	Supervivencia y seguridad Variables bioquímicas
Evenepoel et al. (2006) (14)	IHCA	18	Serie de casos NE:VIII	MARS® - Prometheus® (series de casos comparadas)	Supervivencia y seguridad Variables bioquímicas
Skwarek et al. (2006) (15)	IHA	16	Serie de casos NE:VIII	Prometheus®	Supervivencia Variables bioquímicas y hemodinámicas
Faenza et al. (2008) (16)	IHCA	57	Serie de casos NE:VIII	MARS® - Prometheus® (series de casos comparadas)	Supervivencia y seguridad Variables clínicas
Krisper et al. (2005) (17)	IHCA	10	ECA de muestra pequeña NE:III	MARS® - Prometheus® (diseño cruzado)	Supervivencia y seguridad Variables bioquímicas
Laleman et al. (2006) (18)	IHCA	18	ECA de muestra pequeña NE:III	MARS® (6) Prometheus® (6) Control (TME) (6)	Seguridad Variables bioquímicas y hemodinámicas
Stadlbauer et al. (2006) (19)	IHCA	8	ECA de muestra pequeña NE:III	MARS® - Prometheus® (diseño cruzado)	Supervivencia y seguridad Variables bioquímicas
Stadlbauer et al. (2007) (20)	IHCA	8	ECA de muestra pequeña NE:III	MARS® - Prometheus® (diseño cruzado)	Supervivencia y seguridad Variables bioquímicas
Dethloff et al. (2008) (21)	IHCT	24	ECA de muestra pequeña NE:III	MARS® (8) Prometheus® (8) Control (TME + HD) (8)	Supervivencia y seguridad Variables bioquímicas y hemodinámicas

ECA: Ensayo controlado y aleatorizado; IHA: insuficiencia hepática aguda; IHCA: insuficiencia hepática crónica agudizada; IHCT: insuficiencia hepática crónica terminal; HD: hemodiálisis; NE: Nivel de Evidencia; TME: tratamiento médico estándar.

4.2 Evidencia derivada de estudios observacionales

Los primeros resultados obtenidos con el sistema Prometheus® fueron los publicados por Rifai et al. (11) en 2003, de una serie de 11 pacientes con

hepatopatía crónica agudizada, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal, tratados durante dos días consecutivos con el sistema Prometheus®. Los autores observaron una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones de bilirrubina conjugada y no conjugada, ácidos biliares y amonio. Fallecieron ocho pacientes (73%), uno de ellos por varices esofágicas.

Rifai et al. (12) publicaron en 2005 otro estudio con 10 pacientes que presentaban hepatopatía crónica y síndrome hepatorenal y que recibieron tratamiento con el sistema Prometheus® durante dos días consecutivos. Observaron disminuciones significativas en los niveles de creatinina y urea y mejoría del pH arterial, así como descensos en los niveles de bilirrubina conjugada, ácidos biliares y amonio. En los mismos pacientes, no encontraron modificaciones significativas de los niveles de citoquinas (proteína C reactiva, IL-6, y TNF- α), tras dos sesiones con el sistema Prometheus® (22).

Evenepoel et al. (2005) (13) utilizaron el sistema Prometheus® con 9 pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica agudizada y con deterioro clínico continuo a pesar de los cuidados médicos estándar. Los pacientes recibieron 2 o 3 sesiones durante 2 o 3 días consecutivos, observándose reducciones significativas de los niveles de urea, creatinina, bilirrubina total y conjugada y ácidos biliares. No se observaron cambios desde el punto de vista hemodinámico. Por otra parte, se observó que el porcentaje de aclaramiento calculado varió entre el 17,1 (amonio) y el 68,1 (urea) para las toxinas hidrosolubles, y entre el 41,2 (bilirrubina total) y el 58,2 (ácidos biliares) para las unidas a la albúmina.

Estos mismos autores realizaron en 2006 un análisis retrospectivo de series de casos, utilizando los 9 pacientes descritos anteriormente y otros 9 pacientes tratados con el sistema MARS® (14). No existieron diferencias basales entre las series, excepto que todos los pacientes tratados con MARS® eran varones, mientras en la serie tratada con Prometheus®, sólo 3 lo eran. La supervivencia a los 3 meses fue del 56% para los tratados con MARS® y del 44% para los tratados con Prometheus®, siendo ambos tratamientos hemodinámicamente bien tolerados. Se observó que el aclaramiento sanguíneo a 1, 4 y 6 horas fue mayor con el sistema Prometheus® y que la capacidad de detoxificación con ambos sistemas disminuyó con el tiempo.

Skwarek et al. (2006) (15) informaron los resultados de 16 pacientes con insuficiencia hepática aguda, los cuales recibieron un total de 35 procedimientos con el sistema Prometheus®, con una duración media de 7,5 horas cada uno. Observaron una disminución significativa de los niveles de bilirrubina total y amonio, con mejoría del balance ácido-base. De los 12 pacientes finalmente trasplantados (4 se recuperaron sin trasplante), únicamente sobrevivieron cuatro, por lo que el sistema Prometheus® no parece mejorar la mortalidad de los pacientes con insuficiencia hepática aguda, la cual sigue siendo elevada.

Por último, Faenza et al. (2008) (16) estudiaron dos series de casos de pacientes, todos ellos con hepatopatía crónica reagudizada. Una serie de 41 pacientes fue tratada con MARS®, mientras que la otra (16 pacientes) lo fue con el sistema Prometheus®. Los pacientes de la primera serie recibieron una

media de tres sesiones y los de la segunda, cuatro. Del total de 57 pacientes, 23 fueron tratados con MARS[®] o Prometheus[®] como puente para el trasplante, falleciendo un 30% mientras se encontraban en lista de espera. Del resto de pacientes, la supervivencia a 3 meses fue mayor para el grupo MARS[®] que para el Prometheus[®] (13/27, 48,25% vs 2/6, 33,5%). Los datos parecen apuntar a que tanto el MARS[®] como el sistema Prometheus[®] pueden actuar como puente para el trasplante en pacientes con agudización de su hepatopatía crónica y que la estabilización, en ausencia de trasplante, parece estar muy influida por la puntuación MELD (*Model for end-stage liver disease score*) al inicio del procedimiento.

4.3 Evidencia derivada de ensayos aleatorizados

En 2005, Krisper et al. (17) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado de diseño cruzado con el objetivo de evaluar el aclaramiento de diferentes toxinas mediante los sistemas MARS[®] o Prometheus[®]. Los autores incluyeron 9 pacientes, de los que 7 presentaban una agudización de su hepatopatía crónica, siendo aleatorizados para recibir MARS[®] o Prometheus[®] y continuar dichos tratamientos de forma alternativa. La depuración extracorpórea se realizó durante 6 horas por sesión y se analizaron 32 tratamientos. Aunque el estudio no fue diseñado para estudiar supervivencia ni parámetros clínicos, únicamente sobrevivieron 3 de los 9 pacientes. Se observó que el sistema Prometheus[®] produce un aclaramiento significativamente mayor, tanto de las sustancias hidrosolubles como de las unidas a la albúmina, lo que resulta en una mayor capacidad depuradora de este sistema de diálisis.

En 2006, Laleman et al. (18) realizaron un ensayo controlado y aleatorizado con 18 pacientes con insuficiencia hepática crónica agudizada, los cuales fueron aleatorizados para recibir tratamiento médico estándar, Prometheus[®] o MARS[®]. Tras tres días consecutivos de depuración extracorpórea (en sesiones de 6 horas cada una), tanto el sistema MARS[®] como el Prometheus[®] redujeron significativamente los niveles de bilirrubina, mientras que únicamente el MARS[®] incrementó la presión arterial media y el índice de resistencia vascular sistémica. No se observaron diferencias en variables hemodinámicas entre el sistema Prometheus[®] y el tratamiento médico estándar. Por último, se redujeron los niveles de noradrenalina, aldosterona y vasopresina en el grupo MARS[®], mientras que no se produjeron cambios significativos en los otros dos grupos.

Stadlbauer et al. publicaron en 2006 y 2007 dos ensayos aleatorizados de diseño cruzado (19, 20), en los que 8 pacientes (7 de ellos con agudización de su hepatopatía crónica y 1 con rechazo de trasplante hepático) recibieron de forma aleatoria MARS[®] o Prometheus[®] y continuaron con dichos tratamientos de forma alternativa. La media de sesiones de depuración extracorpórea fue de cuatro, 2 con MARS[®] y 2 con Prometheus[®], con una duración de 6 horas cada una. En el primero de los ensayos (19), se observó que los pacientes con hepatopatía crónica agudizada presentan cifras elevadas de cinco citoquinas séricas asociadas con la enfermedad inflamatoria hepática (IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α y sTNF- α R1) y que a pesar de que tanto el MARS[®] como el Prometheus[®] aclararon dichas citoquinas, no fueron capaces

de disminuir los niveles séricos de ninguna de ellas, probablemente debido a la alta tasa de producción de las mismas. En el segundo de los ensayos (20), el criterio de valoración fue la depuración de ácidos biliares. Tanto el sistema MARS[®] como el Prometheus[®] presentaron similares capacidades de eliminación de ácidos biliares, aunque con este último la tasa de depuración fue superior para el ácido cólico que para el quenodeoxicólico, produciéndose una alteración en su perfil sérico.

Por último, Dethloff et al. (2008) (21) realizaron un ensayo controlado en el que 24 pacientes con enfermedad hepática terminal fueron aleatorizados para recibir diálisis con el sistema Prometheus[®] o con el sistema MARS[®], actuando como grupo control, pacientes sometidos a hemodiafiltración. Ninguno de los pacientes presentaba una exacerbación aguda en el momento de la aleatorización, difiriendo por tanto de los pacientes utilizados en otros ensayos. La supervivencia a los 6 meses fue del 75% en el grupo MARS[®], del 62,5% en el grupo Prometheus[®] y del 50% en el grupo control. En el grupo MARS[®] se produjo una elevación no significativa de la presión arterial media, sin cambios en otras variables hemodinámicas. Tanto en el grupo MARS[®] como en el grupo Prometheus[®] se produjeron disminuciones de los niveles de bilirrubina total, creatinina y del recuento plaquetario, siendo únicamente significativa la disminución de creatinina en el grupo MARS[®].

4.4 Ensayos en marcha

En la actualidad se están llevando a cabo los siguientes estudios:

Título: *The Effect of Prometheus (R) Liver Support Dialysis on Cerebral Metabolism in Acute Liver Failure.*

- Estado: en fase de reclutamiento de pacientes.
- Patrocinador: Rigshospitalet, Dinamarca.
- Objetivo: investigar el efecto del sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus[®] sobre la presión intracraneal y sobre el metabolismo y la circulación cerebrales, en pacientes con insuficiencia hepática aguda.
- Diseño: Ensayo controlado y aleatorizado de diseño cruzado.
- Grupos de comparación: Sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus[®] (6-8 horas) frente a hemodiafiltración continua veno-venosa.
- Criterios de inclusión: Pacientes con insuficiencia hepática aguda, encefalopatía de grado II-IV y concentraciones arteriales de amonio superiores a 150 micromol/L.
- Criterio de valoración primario: efecto del tratamiento sobre el metabolismo cerebral oxidativo (tasa lactato/piruvato).
- Criterio de valoración secundario: efecto del tratamiento sobre la presión intracraneal.

- Número estimado de pacientes: 12 (mayores de 18 años y de ambos sexos).
- Investigador principal: Peter N Bjerring, MD Department of Hepatology, Rigshospitelet, Denmark.

Título: *Elimination of Protein-Bound Uremic Retention Solutes by Prometheus® Artificial Hepatic System Versus Conventional Dialysis.*

- Estado: en fase de reclutamiento de pacientes.
- Patrocinador: Hospital Universitario de Gante, Bélgica.
- Objetivo: Comparar la eficacia de la diálisis convencional frente al sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus®.
- Diseño: Ensayo controlado y aleatorizado de diseño cruzado.
- Grupos de comparación: Diálisis convencional frente a sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus®.
- Criterios de inclusión: Pacientes estables con al menos 3 meses en diálisis y portadores de fístula arterio-venosa.
- Criterio de valoración primario: determinación de la concentración de toxinas unidas a proteínas tras el tratamiento con ambos sistemas.
- Criterio de valoración secundario: determinación de la cinética de las toxinas unidas a proteínas tras el tratamiento con ambos sistemas.
- Número estimado de pacientes: 10 (mayores de 18 años y de ambos sexos).
- Investigador principal: Raymond Vanholder, MD, PhD, University Hospital Ghent, Belgium.

Título: *Prometheus® European Liver Disease Outcome Study, HELIOS*

- Estado: en fase de evaluación de resultados.
- Patrocinador: Fresenius Medical Care.
- Objetivo: Evaluar el beneficio del tratamiento con el sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus® en el curso clínico de pacientes con deterioro grave de su enfermedad hepática crónica.
- Diseño: Abierto, prospectivo, aleatorizado, controlado y multicéntrico.
- Lugar de realización: 10-12 centros hospitalarios europeos.
- Dispositivo médico: Sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus®.
- Pacientes: 204 pacientes con deterioro grave de enfermedad hepática crónica relacionado con un evento precipitante, de edades entre 18 y 70 años. Se incluirán 20 pacientes consecutivos por cada centro participante.
- Tratamiento: Los pacientes se aleatorizarán a tratamiento médico estándar o al sistema Prometheus® añadido al tratamiento médico estándar. Se realizarán un mínimo de 8 y un máximo de 11 tratamientos

con el sistema Prometheus® a lo largo de 19 días. El seguimiento de los pacientes será de 3 meses.

- **Criterio de valoración primario:**
 - supervivencia a 28 días
 - supervivencia a 3 meses.
- **Criterios de valoración secundarios:**
 - Supervivencia a 28 días y 3 meses sin trasplante hepático
 - Duración de la estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos
 - Número de reingresos hospitalarios
 - Tiempo de supervivencia
 - Parámetros de laboratorio
 - Asignación según criterios ELAS (Liver Allocation System) o UNOS (United Network for Organ Sharing)
- **Variables de seguridad:** Evaluación de las complicaciones relacionadas con el tratamiento a estudio. Número y gravedad de complicaciones subyacentes a la enfermedad como:
 - Sangrado
 - Grado de encefalopatía hepática
 - Escala Child-Pugh
 - Escala MELD
 - Fallo renal agudo (con o sin síndrome hepatorenal)
 - Ascitis recurrente (número y volumen de paracentesis)
 - Infección, sepsis y sepsis complicada con fallo orgánico
 - Escala de coma de Glasgow
 - Necesidad de:
 - TIPS (shunt portosistémico transyugular intrahepático)
 - Catecolaminas
 - Transfusiones e infusión de albúmina
 - Factores de coagulación y plasma fresco congelado
 - Ventilación
 - Hemodiálisis
 - Medicación concomitante

5 DISCUSIÓN

5.1 Metodología de los estudios y limitaciones de la evaluación

Los estudios sobre la utilización del sistema Prometheus[®] en la insuficiencia hepática son en su mayoría series descriptivas de casos en las que no existe un grupo control. Los cinco ensayos aleatorizados incluidos tienen un pequeño tamaño muestral y tres de ellos fueron de diseño cruzado con los sistemas MARS[®] y Prometheus[®] (17, 19, 20). En este tipo de estudios, en los que cada paciente es su propio control, es muy importante que las intervenciones a estudio estén separadas por un periodo de tiempo suficiente para que desaparezca el efecto de la intervención anterior. Desconocemos si en estos ensayos existió este “periodo de lavado”, al utilizar de forma consecutiva los dos sistemas de depuración. Por otra parte, ningún ensayo fue diseñado para analizar supervivencia y sólo dos estudios (18, 21) compararon los sistemas MARS[®] y Prometheus[®] con tratamiento convencional, ya que el resto utilizaron como comparador únicamente el tratamiento con MARS[®], que parece considerarse el “gold standard”.

Además de las limitaciones metodológicas inherentes a las series de casos, éstas también se han observado en los ensayos clínicos controlados, siendo las más importantes, el escaso tamaño muestral mencionado anteriormente, los múltiples diagnósticos y la falta de homogeneidad de los grupos de estudio, la inadecuada descripción de los resultados, la no estratificación de los pacientes por la gravedad de la patología y la existencia de potenciales conflictos de interés, dado que la mayoría de los estudios fueron financiados por la industria fabricante de la tecnología. Por último, en diferentes publicaciones se utilizaron los mismos pacientes, como es el caso de tres ensayos clínicos (17, 19, 20) y dos series de casos (13, 14).

5.2 Efectos sobre la supervivencia y efectos adversos

Es difícil hacer una valoración del efecto del sistema Prometheus[®] sobre la supervivencia debido a que los pacientes sometidos a esta técnica presentan habitualmente un grave deterioro de la salud. De los ensayos aleatorizados incluidos, tres de ellos fueron de diseño cruzado y utilizaron los mismos pacientes (17, 19, 20). Respecto a los dos ensayos en los que se utilizó grupo control, ninguno encontró diferencias significativas en la supervivencia de los diferentes grupos (18, 21) (Tabla 2).

Mientras que no existen suficientes datos para valorar el efecto del sistema Prometheus[®] sobre la supervivencia, con el sistema MARS[®] se ha observado una reducción no significativa de la mortalidad, tanto en pacientes con insuficiencia hepática aguda como insuficiencia crónica reagudizada (23). La no obtención de significación estadística podría ser debida a que el reducido número de casos incluidos en los estudios no hubiese conseguido la suficiente potencia estadística para detectar diferencias significativas entre el grupo tratamiento y el grupo control.

Tabla 2: Supervivencia observada en diferentes estudios tras tratamiento con el sistema Prometheus®.

Est	Σ	S
E		
R	No	4
S	No	8
F	No	7
	i	2
K	Sí	4
	Sí	4
S	Sí	4
	Sí	
S	Sí	
	Sí	
L	Sí	6
D	Sí	5
	Sí	

* Sin diferencia significativa respecto al grupo control

Los efectos adversos descritos en los pacientes tratados con el sistema Prometheus® se limitaron a casos de trombocitopenia, sangrado y fugas del circuito, siendo escasos los de carácter grave. También se observó un incremento reversible del recuento leucocitario, sin asociarse a signos de infección sistémica. El mecanismo de este fenómeno no está completamente esclarecido, pero podría deberse a una activación leucocitaria tras el contacto con la membrana de diálisis (9, 24).

5.3 Cambios en parámetros hemodinámicos

En la insuficiencia hepática es frecuente encontrar, como resultado de la presencia de vasodilatación periférica, una disminución de la presión arterial media (PAM), siendo necesario en muchas ocasiones administrar un tratamiento vasopresor, especialmente si se asocia a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La normalización de este parámetro hemodinámico es muy importante en el tratamiento de la encefalopatía hepática, debido a la correlación existente entre la PAM y el flujo sanguíneo cerebral (25).

Parece existir un comportamiento diferente de la PAM según el sistema de depuración hepática extracorpórea que se utilice. Así, en series de casos se ha observado que el sistema Prometheus® produce una reducción reversible de la PAM (11, 15), y en ensayos aleatorizados en los que se comparaba con el sistema MARS®, se ha visto que no se modifica o que incluso disminuye, aunque no de forma estadísticamente significativa (18, 21). Se ha especulado que una posible causa podría ser el paso de la albúmina del paciente por el circuito secundario del sistema Prometheus®, lo que provocaría cambios en la presión osmótica por disminución de la albúmina sérica (17, 18). De todas formas, el efecto del sistema Prometheus® sobre las variables hemodinámicas aún no está establecido completamente. Sin embargo, el tratamiento con el sistema MARS® incrementa la PAM de los pacientes, aunque de forma transitoria, asociándose a un incremento significativo del índice de resistencia vascular sistémica y a una disminución del índice y de la frecuencia cardiaca (18, 21, 26-28). Estos cambios parecen asociarse con una reducción significativa de las concentraciones sanguíneas de renina, aldosterona,

noradrenalina, vasopresina y nitratos, lo que podría explicar estos cambios hemodinámicos (18).

5.4 Cambios en parámetros bioquímicos

En la sangre podemos encontrar dos fracciones de bilirrubina, la conjugada con ácido glucurónico y la no conjugada. La bilirrubina total en sangre suele ser menor de 1 mg/dl y la fracción conjugada representa alrededor de un 30% del total. La creatinina es el resultado del metabolismo proteico, situándose los valores normales entre 0,6 y 1,2 mg/dl y elevándose habitualmente en la insuficiencia hepática, al igual que el amonio, y participando en la génesis de la encefalopatía hepática.

En todos los estudios se ha podido comprobar la capacidad del sistema Prometheus® para depurar tanto las sustancias hidrosolubles como las unidas a proteínas, observándose disminuciones significativas de las concentraciones de bilirrubina, ácidos biliares, amonio, creatinina y urea (tabla 3).

A pesar de la reducción significativa en las concentraciones de amonio, no se ha observado que el sistema Prometheus® produzca una mejoría del grado de encefalopatía hepática (11, 12), al contrario que el sistema MARS® que sí que la produce, indicando una mejoría del estado neurológico del paciente debido a la eliminación de productos tóxicos del metabolismo (26, 29, 30).

Se ha observado también una disminución de los niveles de la albúmina durante el tratamiento con el sistema Prometheus® (13, 17), mientras que con el sistema MARS® los niveles permanecen estables (9).

Respecto a los marcadores pronósticos más utilizados en la insuficiencia hepática (CPS o *Child-Pugh Score* y MELD o *Model for end-stage liver disease score*), únicamente se evaluó el primero de ellos, no observándose cambios significativos (11, 12).

Tabla 3: Cambios en parámetros bioquímicos tras tratamiento con el sistema Prometheus®.

Estudio

Rifai 2003 (11)

Rifai 2005 (12)

Evenepoel 2005,
2006 (13, 14)

Skwarek 2006 (15)

Laleman, 2006 (18)

Dethloff 2008 (21)

↓: disminución; ↔: sin cambios; S: significativo estadísticamente; NS: no significativo; Bi Total: bilirrubina total; Bi Conj: bilirrubina conjugada; Ac Bil: ácidos biliares; Crea: creatinina; Amon: amonio.

5.5 Cambios en parámetros relacionados con la coagulación

La insuficiencia hepática suele acompañarse de trastornos de la coagulación debido a que, excepto el factor VIII, todos los factores son sintetizados en el hígado. El número de plaquetas suele verse también alterado en la enfermedad hepática debido a la asociación con esplenomegalia, la cual conlleva el secuestro y destrucción de las plaquetas por el bazo.

No se observaron modificaciones importantes en parámetros relacionados con la coagulación, en los pocos estudios que los determinaron. Únicamente cabe destacar, en pacientes tratados con el sistema Prometheus®, el descenso significativo del tiempo de protrombina (14) y un episodio de trombocitopenia grave (18).

5.6 Eficacia en el grado de depuración de la técnica

El estudio de Krisper et al. (17) muestra que el sistema Prometheus® produce un aclaramiento significativamente mayor que el sistema MARS®, tanto de las sustancias hidrosolubles como de las unidas a la albúmina, lo que resulta en una mayor capacidad depuradora de este sistema de diálisis. En ese estudio llama la atención que la bilirrubina no conjugada fue únicamente aclarada por el sistema Prometheus®, aunque esto no tiene por qué suponer

un beneficio clínico. Otros autores también observaron que tanto en una única sesión de tratamiento como en el tratamiento completo, el cociente de reducción de toxinas hidrosolubles y de unidas a la albúmina fue significativamente mayor con el sistema Prometheus[®], y que esta superioridad fue mayor para la bilirrubina (14).

A diferencia del aclaramiento de las sustancias hidrosolubles, que se produce de forma constante, el aclaramiento de la bilirrubina y de sus fracciones disminuye durante el transcurso del tratamiento con ambas técnicas, lo que indicaría una saturación de los adsorbentes (9).

5.7 Posibles indicaciones de la técnica

En líneas generales, y al igual que el sistema MARS[®], el principal objetivo de este sistema sería el mantenimiento de aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave, mientras se recupera el órgano o se produce el trasplante del mismo.

Las posibles indicaciones serían las siguientes:

- Insuficiencia hepática crónica agudizada
- Insuficiencia hepática aguda (por fármacos o tóxicos, viral e isquémica)
- Disfunción del injerto tras trasplante hepático

Sin embargo, en el momento actual, la utilización del soporte hepático extracorpóreo Prometheus[®] debería ser considerado de carácter experimental hasta que estén disponibles más datos sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento en la insuficiencia hepática.

6 CONCLUSIONES

- Los estudios realizados hasta la fecha y para las indicaciones evaluadas con el sistema Prometheus[®], son escasos y con limitaciones metodológicas, lo que no permite la realización de conclusiones firmes sobre la eficacia de esta técnica en el tratamiento de la insuficiencia hepática.
- No existen datos suficientes que permitan pronunciarse sobre el efecto de esta técnica sobre la supervivencia de los pacientes.
- El sistema Prometheus[®] parece ser una técnica segura al presentar pocos efectos adversos, limitados a la aparición de trombocitopenia, sangrado y fugas del circuito. Si bien se ha observado una disminución de la presión arterial media, el efecto hemodinámico del sistema Prometheus[®] no está completamente establecido.
- El sistema Prometheus[®] es capaz de depurar tanto las sustancias hidrosolubles como las unidas a proteínas, observándose disminuciones significativas de las concentraciones de bilirrubina, ácidos biliares, amonio, creatinina y urea, aunque sin cambios en el grado de encefalopatía hepática.

7 RECOMENDACIONES

- La escasa literatura existente acerca de la utilización del sistema Prometheus® en la insuficiencia hepática no permite establecer recomendaciones avaladas por la evidencia científica.
- Son necesarios estudios de calidad, de suficiente robustez estadística, y homogéneos en cuanto a los pacientes y a la técnica, que aporten datos definitivos sobre la eficacia y seguridad de esta opción terapéutica.
- En el momento actual persiste la incertidumbre sobre la eficacia del sistema de soporte hepático extracorpóreo Prometheus® en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda y crónica agudizada, debiendo ser considerado un tratamiento de carácter experimental hasta que estén disponibles más datos sobre su eficacia y seguridad.

8 BIBLIOGRAFÍA

- (1) Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest*. 2008;134(5):1092-102.
- (2) Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(2):179-88.
- (3) Arora G, Keeffe EB. Management of chronic liver failure until liver transplantation. *Med Clin North Am*. 2008;92(4):839-60, ix.
- (4) Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41(5):1179-97.
- (5) Allen JW, Hassanein T, Bhatia SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology*. 2001;34(3):447-55).
- (6) Peszynski P, Klammt S, Peters E, Mitzner S, Stange J, Schmidt R. Albumin dialysis: single pass vs. recirculation (MARS). *Liver*. 2002;22 Suppl 2: 40-2.
- (7) Chawla LS, Georgescu F, Abell B, Seneff MG, Kimmel PL. Modification of continuous venovenous hemodiafiltration with single-pass albumin dialysate allows for removal of serum bilirubin. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:E51-E6.
- (8) Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, Schoenhofen M. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs*. 1999;23(1):81-6.
- (9) Krisper P, Stauber RE. Technology insight: artificial extracorporeal liver support--how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(5):267-76.
- (10) Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:740-3.
- (11) 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(6):984-90.
- (12) Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Haller H, Manns MP, et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood Purif*. 2005;23(4):298-302.
- (13) Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Maes B, Kuypers D, et al. Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif*. 2005;23(5):349-58.

- (14) 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(4):276-84.
- (15) Skwarek A, Grodzicki M, Nyckowski P, Kotulski M, Zieniewicz K, Michalowicz B, et al. The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results. *Transplant Proc*. 2006;38(1):209-11.
- (16) Faenza S, Baraldi O, Bernardi M, Bolondi L, Coli L, Cucchetti A, et al. Mars and Prometheus: our clinical experience in acute chronic liver failure. *Transplant Proc*. 2008;40(4):1169-71.
- (17) Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol*. 2005;43(3):451-7.
- (18) 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*. 2006;10(4):R108.
- (19) 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;10(6):R169.
- (20) Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, Haditsch B, Schneditz D, Jung A, et al. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *A J*. 2007;53(2):187-93.
- (21) 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;14(13):2065-71.
- (22) Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Haller H, Manns MP, Fliser D. Removal selectivity of Prometheus: a new extracorporeal liver support device. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):940-4.
- (23) Atienza Merino G. Diálisis con albúmina mediante el sistema MARS® (Molecular adsorbent recirculating system) en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, *avalia-t*; 2008. Serie Avaliación de tecnoloxías. Consultas Técnicas: CT2008/02.
- (24) Horl WH. Hemodialysis membranes: interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 1:S62-71.
- (25) Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis*. 1996;16(4):379-88.

- (26) 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(4 Pt 1):949-58.
- (27) Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl*. 2003;9(3):290-7.
- (28) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000;6(3):277-86.
- (29) 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(9):1109-19.
- (30) Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(6):1853-62.

9 ANEXOS

Anexo 1. Bases documentales y estrategias de búsqueda

BASES DE DATOS ESPECIALIZADAS EN REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cochrane Library Plus:

#1. Prometheus AND liver

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD):

#1. Prometheus AND liver

Límite temporal: enero 1999-marzo 2009

BASES DE DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Clinicaltrials.gov:

#1. (liver failure OR lever cirrosis OR hepatic encephalopathy) AND Prometheus

Current controlled trials:

#1 prometheus AND liver

National research register:

#1 prometheus AND liver

Límite temporal: enero 1999-marzo 2009

BASES DE DATOS ESPECÍFICAS DE GPC:

Tripdatabase:

#1. Prometheus AND liver

Pubgle:

#1. prometheus (0 ref)

National Library of Guidelines Specialist Library:

#1. Prometheus

National Guideline clearinghouse (2 ref)

#1. prometheus

Límite temporal: enero 1999-marzo 2009

BASES DE DATOS GENERALES:

MEDLINE (Pubmed):

#1. (Albumin* OR dialysis OR dialyses OR "Sorption Detoxification/methods"[Mesh] OR (Sorption AND Detoxication*) OR enterosorption OR "Dialysis/methods"[Mesh]) AND Prometheus

#2. ("Hepatic Encephalopathy/prevention and control"[Mesh] OR "Liver Failure/therapy"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis/therapy"[Mesh] OR (hepatic* AND cirrhos*) OR (liver AND cirrhos*) OR (liver AND fibrose*) OR "Hepatic Encephalopathy"[Mesh] OR (hepatic AND coma*) OR (hepatic AND stupor*)) AND Prometheus

#3. #1 AND #2 limit: humans

#4. MARS or (Molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*)

#5. #3 NOT #5

Límite temporal: enero 1999-marzo 2009

EMBASE (Ovid):

#1. hepatic encephalopathy/pc [Prevention] OR Liver Failure/th [Therapy] OR Liver Cirrhosis/th [Therapy] OR ((hepatic and encephalopathy) or (hepatic* and cirrhos*) or (liver and cirrhos*) or (liver and fibrose*) or (hepatic and coma*) or (hepatic and stupor*)).ti,ab.

#2. (Albumin* or dialysis or dialyses or (Sorption and Detoxication*) or enterosorption).mp. OR (Sorption and Detoxification*).mp. OR detoxification/ OR Hemodialysis/ or dyalisis.mp.

#3. Prometheus

#4. #1 AND #3

#5. #2 AND #3

#6. #4 OR #5

#7. (MARS or (Molecular* and adsorbent* and recirculating* and system*)).mp.

#8. #6 NOT #7

Límite temporal: enero 1999-marzo 2009

ISI Web of Science:

#1. Topic=(prometheus) OR Title=(proemtheus)

#2. Topic=(Albumin or dialysis or dialyses or sorption OR Detoxication or enterosorption OR Detoxification) OR Title=(Albumin or dialysis or dialyses or (Sorption and Detoxication) or enterosorption OR Detoxification)

#3. #1 AND #2

#4. Topic=((hepatic and encephalopathy) or (hepatic* and cirrhos*) or (liver and cirrhos*) or (liver and fibrose*) or (hepatic and coma*) or (hepatic and stupor*)) OR

Title=((hepatic and encephalopathy) or (hepatic* and cirrhos*) or (liver and cirrhos*) or (liver and fibrose*) or (hepatic and coma*) or (hepatic and stupor*))

#5. #1 AND #4

#6. #3 OR #5

#7. Topic=(MARS OR (Molecular* AND adsorbent* AND recirculating* AND system*)) OR
Title=(MARS OR (Molecular* AND adsorbent* AND recirculating* AND system*))

#8. #6 NOT #7

Límite temporal: enero 1999-marzo 2009

CSIC-IME:

#1. prometheus

#2. prometeo

Límite temporal: enero 1999-marzo 2009

Anexo 2. Clasificación de la calidad de la evidencia científica

Calidad	Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad	Magnitud de la recomendación
Buena	I	Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios	Existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio	
Buena-Regular	III	Ensayo controlado, aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio	Existe cierta evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
	IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio	
Regular	V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio	
	VI	Estudios de cohorte	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio	
	VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio	
Mala	VIII	Series clínicas no controladas	Multicéntrico	Existe insuficiente evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología
		Estudios descriptivos Comités de expertos		
	IX	Anécdotas o casos únicos		

Fuente: Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc). 1995;105:740-3.

Anexo 3. Tablas de evidencia

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Otros resultados																																		
Rifai et al (2003) (11) Nivel de evidencia: VIII	<p>Conflictos de interés: ▪ Ayudas recibidas de Fresenius Medical Care Germany.</p> <p>Diseño del estudio: Serie de casos.</p> <p>Pacientes: Once pacientes (seis hombres y 5 mujeres). Edad: 52 ± 7 años. Fechas de inclusión: octubre-2001 a mayo-2002. Media de puntos en escala Child-Pugh: 12 ± 2. Hiperbilirrubinemia mayor de 250 mmol/l en 8/11 pacientes (73%). Encefalopatía hepática de estado 2 o superior en 6/9 pacientes (67%) (los que no estaban con ventilación mecánica). Síndrome hepatorenal como causa de su fallo renal en 9/11 pacientes (82%).</p> <p>Prometheus®: La depuración extracorpórea se realizó durante dos días consecutivos (al menos 4 horas cada sesión). La media fue de 5 ± 1 horas.</p> <p>Criterios de inclusión: Insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA), síndrome hepatorenal y fallo hepático debido a resección hepática o hepatotrauma. Todos los pacientes presentaban fallo renal y recibían hemodiálisis. Criterios adicionales fueron hiperbilirrubinemia mayor de 250 mmol/l o encefalopatía hepática de estado 2 o superior.</p> <p>Criterios de exclusión: Fallo hepático agudo, hígado trasplantado no funcionante, sangrado intracraneal o sistémico no controlado, herniación cerebral, hipotensión severa, tratamiento con IECAs o embarazo.</p>	<p>Supervivencia 5 días: 10/11 (91%) 10 días: 8/11 (73%) 30 días: 4/11 (36%) La supervivencia hasta el alta hospitalaria fue de 3/11 (27%).</p> <p>Seguridad Dos pacientes (18%) no completaron el tratamiento, el primero por sangrado y el segundo por sepsis por enterococo. Se produjo una infección de catéter (9%) y en tres casos (27%) se produjo fugas del circuito secundario.</p>	<p>Creatinina (μmol/l) Pre 229 ± 143 post 118 ± 91 P<0,001</p> <p>Urea (mmol/l) Pre 22,5 ± 8,7 post 8,2 ± 3,1 P<0,001</p> <p>pH sanguíneo Pre 7,41 ± 0,05 post 7,4 ± 0,05 P<0,01</p> <p>Leucocitos (miles/μl) Pre 15,1 ± 1,9 post 22,7 ± 15,8 P<0,01</p> <p>No hubo cambios en la proteína C reactiva, hemoglobina, plaquetas, factores de coagulación, interleukina 6 y factor de necrosis tumoral.</p> <p>Con excepción de la presión arterial media, que descendió significativamente durante el tratamiento, otros parámetros clínicos como la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, la temperatura corporal o la diuresis en 24 horas no mostraron cambios significativos durante el tratamiento con Prometheus®. Los índices de severidad de la enfermedad, como el APACHE II, el Glasgow o el grado de encefalopatía hepática, tendieron a mejorar, aunque sin cambios significativos.</p>																																		
		<p>Otros resultados</p> <p>Bilirrubina (μmol/l)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>Conjug.</th> <th>No conj.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>446 ± 286</td> <td>252 ± 224</td> <td>60 ± 25</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>352 ± 248</td> <td>153 ± 138</td> <td>73 ± 32</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,06</td> <td>P<0,02</td> <td>P<0,02</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ácidos biliares (μmol/l)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>68 ± 54</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>39 ± 36</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Amonio (μmol/l)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>45 ± 30</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>27 ± 18</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Colinesterasa (kU/l)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>1,3 ± 0,6</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>1,5 ± 0,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,04</td> </tr> </tbody> </table> <p>Albumina, INR, transaminasas y electrolitos no sufrieron cambios.</p>		Total	Conjug.	No conj.	Pre	446 ± 286	252 ± 224	60 ± 25	post	352 ± 248	153 ± 138	73 ± 32		P=0,06	P<0,02	P<0,02	Pre	68 ± 54	post	39 ± 36		P<0,01	Pre	45 ± 30	post	27 ± 18		P<0,01	Pre	1,3 ± 0,6	post	1,5 ± 0,6		P<0,04	
	Total	Conjug.	No conj.																																		
Pre	446 ± 286	252 ± 224	60 ± 25																																		
post	352 ± 248	153 ± 138	73 ± 32																																		
	P=0,06	P<0,02	P<0,02																																		
Pre	68 ± 54																																				
post	39 ± 36																																				
	P<0,01																																				
Pre	45 ± 30																																				
post	27 ± 18																																				
	P<0,01																																				
Pre	1,3 ± 0,6																																				
post	1,5 ± 0,6																																				
	P<0,04																																				

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad y seguridad	Resultados																																																
Rifai et al (2005) (12)	<p>Conflictos de interés: ▪ Ayudas recibidas de Fresenius Medical Care Germany.</p> <p>Diseño del estudio: Serie de casos.</p> <p>Pacientes: Diez pacientes (5 hombres y 5 mujeres). Edad: 52 ± 7 años.</p> <p>Prometheus®: La depuración extracorpórea se realizó durante dos días consecutivos (al menos 4 horas cada sesión). La media fue de 5 ± 1 horas.</p> <p>Criterios de inclusión: Insuficiencia hepática crónica reagudizada (3 con hepatitis alcohólica, 3 con cirrosis por hepatitis C, 3 con enfermedad hepática hereditaria y 1 con rechazo de trasplante hepático). Todos los pacientes tenían fallo renal debido a síndrome hepatorenal y recibían hemodiálisis. 9 pacientes tenían grado C en la escala Child-Pugh y 5 pacientes fueron tratados en la unidad de cuidados intensivos.</p>	<p>Mortalidad No datos.</p> <p>Seguridad Únicamente refieren dos fugas del circuito secundario.</p> <p>Resultados</p> <p>Los índices de severidad de la enfermedad, como el APACHE II, el Child-Pugh o el grado de encefalopatía hepática, tendieron a mejorar, aunque sin cambios significativos.</p> <p>La presión arterial media, la saturación de oxígeno y la temperatura corporal no variaron significativamente.</p> <p>Tras el tratamiento con Prometheus® se observó un incremento significativo y reversible del número de leucocitos, aunque sin cambios en la proteína C reactiva. No se observaron signos de trombopenia ni hemólisis, así como descensos de la concentración de albúmina.</p> <p>Se observó un descenso significativo de la creatinina y de la urea y un incremento del pH. También una disminución de los niveles de bilirrubina total y de la fracción conjugada, ésta última de carácter significativo. Se observó un descenso significativo de los ácidos biliares y de los niveles de amonio.</p> <p>Bilirrubina (µmol/l)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bi total</th> <th>Conjug.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>443 ± 396</td> <td>261 ± 241</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>324 ± 249</td> <td>141 ± 129</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,07</td> <td>P<0,04</td> </tr> </tbody> </table>		Bi total	Conjug.	Pre	443 ± 396	261 ± 241	post	324 ± 249	141 ± 129		P=0,07	P<0,04	<p>Ácidos biliares totales (µmol/l)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>125 ± 161</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>62 ± 68</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,02</td> </tr> </tbody> </table> <p>Creatinina (µmol/l)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>255 ± 128</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>128 ± 82</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Urea (mmol/l)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>22,8 ± 7,8</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>8,5 ± 2,9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>pH sanguíneo</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>7,40 ± 0,06</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>7,43 ± 0,07</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,02</td> </tr> </tbody> </table> <p>Amonio (µmol/l)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>55 ± 36</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>38 ± 34</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Leucocitos (miles/µl)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>14,8 ± 11,5</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>21,0 ± 15,8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,02</td> </tr> </tbody> </table>	Pre	125 ± 161	post	62 ± 68		P<0,02	Pre	255 ± 128	post	128 ± 82		P<0,001	Pre	22,8 ± 7,8	post	8,5 ± 2,9		P<0,001	Pre	7,40 ± 0,06	post	7,43 ± 0,07		P<0,02	Pre	55 ± 36	post	38 ± 34		P<0,01	Pre	14,8 ± 11,5	post	21,0 ± 15,8		P<0,02
	Bi total	Conjug.																																																	
Pre	443 ± 396	261 ± 241																																																	
post	324 ± 249	141 ± 129																																																	
	P=0,07	P<0,04																																																	
Pre	125 ± 161																																																		
post	62 ± 68																																																		
	P<0,02																																																		
Pre	255 ± 128																																																		
post	128 ± 82																																																		
	P<0,001																																																		
Pre	22,8 ± 7,8																																																		
post	8,5 ± 2,9																																																		
	P<0,001																																																		
Pre	7,40 ± 0,06																																																		
post	7,43 ± 0,07																																																		
	P<0,02																																																		
Pre	55 ± 36																																																		
post	38 ± 34																																																		
	P<0,01																																																		
Pre	14,8 ± 11,5																																																		
post	21,0 ± 15,8																																																		
	P<0,02																																																		
Nivel de evidencia: VIII																																																			

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Otros resultados
Evenepoel et al. (2005) (13) Nivel de evidencia: VIII	<p>Conflictos de interés: ▪ No declarados.</p> <p>Diseño del estudio: Serie de casos.</p> <p>Pacientes: Hepatopatía crónica agudizada. Se incluyeron 9 pacientes (3 hombres) con una media de edad de 51 años. Todos presentaban un deterioro clínico continuo a pesar de los cuidados estándar. Para evitar una mejoría espontánea de la función hepática, hubo un intervalo entre 5 y 11 días entre el control del factor precipitante de la agudización de la hepatopatía y la entrada en el estudio. La severidad de la enfermedad fue: Child-Pugh (11,8), APACHE II (15,6), SOFA (8,4) y MELD (29,1).</p> <p>Prometheus®: La depuración extracorpórea se realizó durante 2 o 3 días consecutivos (24 sesiones a los 9 pacientes).</p> <p>Criterios de inclusión: Edad entre 18 y 70 años. Cirrosis hepática diagnosticada mediante biopsia transyugular.</p> <p>Criterios de exclusión: Colestasis extrahepática, coma de origen extrahepático, sangrado digestivo en los 5 días anteriores a la inclusión, sepsis y comorbilidades de mal pronóstico (pancreatitis necrótica, neoplasia, enfermedad cardíaca congestiva grado 3 o EPOC cortico-dependiente) y embarazo.</p>	<p>Supervivencia A los 30 días: 7/9 (78%) Al año: 3/9 (33,3%)</p> <p>Seguridad Se produjo una fuga del circuito en una sesión, que tuvo que ser interrumpida.</p> <p>Resultados</p> <p>Urea (mg/dl)</p> <p>Pre 108,7 ± 23,2 post 38,1 ± 14,9 P<0,005</p> <p>Creatinina (mg/dl)</p> <p>Pre 2,4 ± 0,7 post 1,2 ± 0,3 P<0,005</p> <p>Bilirrubina total (mg/dl)</p> <p>Pre 31,1 ± 4,1 post 17,0 ± 1,6 P<0,005</p> <p>Bilirrubina conjugada (mg/dl)</p> <p>Pre 23,6 ± 3,2 post 11,9 ± 1,6 P<0,005</p> <p>Ácidos biliares (µmol/l)</p> <p>Pre 155,7 ± 32,5 post 66,0 ± 15,4 P<0,005</p> <p>Se produjeron reducciones significativas de los niveles de urea, creatinina, bilirrubina total y conjugada y ácidos biliares, con una elevación de rebote a las 6 horas.</p>	<p>Cambios hemodinámicos El tratamiento con Prometheus® fue hemodinámicamente bien tolerado.</p> <p>Cinéticas de eliminación El diseño de este estudio fue para evaluar las cinéticas de eliminación con el sistema Prometheus®. Para ello, se monitorizaron las concentraciones de las principales toxinas hidrosolubles y ligadas a la albúmina, tanto en sangre como en diferentes puntos del circuito secundario y a diferentes tiempos. Se observó una reducción significativa en la concentración sérica de todas las toxinas estudiadas, excepto el amonio, a las 6 horas del tratamiento con el sistema Prometheus®. El porcentaje de aclaramiento calculado varió entre el 17,1 (amonio) y el 68,1 (urea) para las toxinas hidrosolubles, y entre el 41,2 (Bilirrubina total) y el 58,2 (Ácidos biliares) para las unidas a la albúmina.</p> <p>Conclusiones A pesar de que el sistema Prometheus® produce una eliminación significativa de las toxinas unidas a la albúmina, se necesitan ensayos controlados de adecuado tamaño muestral para confirmar su superioridad clínica sobre el tratamiento médico estándar.</p>

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Otros resultados																																																												
Evenepoel et al. (2006) (14) Nivel de evidencia: VIII	<p>Conflictos de interés: ▪ No declarados.</p> <p>Diseño del estudio: Análisis retrospectivo de series de casos.</p> <p>Pacientes: Se incluyeron 18 pacientes. Grupo Prometheus®: 9 pacientes (3 hombres) de 51,4 años de media de edad. La severidad de la enfermedad fue: Child-Pugh (11,8), APACHE II (15,6), SOFA (8,4) y MELD (29,1).</p> <p>Prometheus®: Recibieron una media de 2,7 sesiones durante una media de 2,8 días. Estos pacientes son los mismos que los descritos en la publicación de 2005.</p> <p>Grupo MARS®: 9 pacientes (9 hombres) de 58,7 años de media de edad. La severidad de la enfermedad fue: Child-Pugh (11,5), APACHE II (17,1), SOFA (8,3) y MELD (26). Recibieron una media de 3,1 sesiones durante una media de 3,1 días.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes con hepatopatía crónica agudizada y/o síndrome hepatorenal, con empeoramiento a pesar de tratamiento médico habitual, hiperbilirrubinemia > 14 mg/dl y encefalopatía hepática de grado 1 o superior.</p> <p>Criterios de exclusión: Colestasis extrahepática, herniación cerebral, sangrado sistémico o intracraneal no controlado, pancreatitis necrótica, fallo cardíaco con necesidad de fármacos vasoactivos y embarazo.</p>	<p>Supervivencia a los 3 meses Grupo MARS®: 5/9 (56%) Grupo Prometheus®: 4/9 (44%)</p> <p>Seguridad Se necesitó el cambio del filtro AlbuFlow (Prometheus®) en tres ocasiones (3/24, 12,5%). Una sesión de Prometheus® tuvo que ser interrumpida prematuramente debido a una fuga. Disminución no significativa del recuento plaquetario con ambos sistemas. Disminución significativa del tiempo de protrombina durante el tratamiento con Prometheus®. Sangrado manifiesto en 2 pacientes con MARS®.</p> <p>Resultados</p> <p>Bilirrubina total (mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>24,9 ± 4,2</td> <td>33,3 ± 3,9</td> </tr> <tr> <td>Post</td> <td>18,4 ± 2,3</td> <td>16,8 ± 1,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>P<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bilirrubina conjugada (mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>17,6 ± 3,2</td> <td>25,4 ± 3,1</td> </tr> <tr> <td>Post</td> <td>12,8 ± 2,1</td> <td>12,3 ± 1,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>P<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ácidos biliares (µmol/L)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>149,9 ± 21,8</td> <td>145,8 ± 32,9</td> </tr> <tr> <td>Post</td> <td>61,8 ± 9,6</td> <td>29,0 ± 2,6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>P<0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Urea (mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>96,7 ± 26,7</td> <td>108,3 ± 23,3</td> </tr> <tr> <td>Post</td> <td>48,4 ± 11,3</td> <td>47,9 ± 15,3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,01</td> <td>P<0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p>Creatinina (mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>2,03 ± 0,3</td> <td>2,50 ± 0,64</td> </tr> <tr> <td>Post</td> <td>1,60 ± 0,20</td> <td>1,40 ± 0,30</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>P<0,05</td> </tr> </tbody> </table>		MARS	Promet.	Basal	24,9 ± 4,2	33,3 ± 3,9	Post	18,4 ± 2,3	16,8 ± 1,3		P<0,05	P<0,01		MARS	Promet.	Basal	17,6 ± 3,2	25,4 ± 3,1	Post	12,8 ± 2,1	12,3 ± 1,3		P<0,05	P<0,01		MARS	Promet.	Basal	149,9 ± 21,8	145,8 ± 32,9	Post	61,8 ± 9,6	29,0 ± 2,6		P<0,05	P<0,05		MARS	Promet.	Basal	96,7 ± 26,7	108,3 ± 23,3	Post	48,4 ± 11,3	47,9 ± 15,3		P<0,01	P<0,01		MARS	Promet.	Basal	2,03 ± 0,3	2,50 ± 0,64	Post	1,60 ± 0,20	1,40 ± 0,30		P<0,05	P<0,05	<p>Cambios hemodinámicos El tratamiento con MARS® o Prometheus® fue hemodinámicamente bien tolerado.</p> <p>Eficacia del tratamiento Tanto en un único tratamiento como en el tratamiento completo, el cociente de reducción de las toxinas, tanto hidrosolubles como unidas a la albúmina fue significativamente mayor con el sistema Prometheus®, y esta superioridad fue mayor para la bilirrubina. El aclaramiento sanguíneo a 1, 4 y 6 horas fue mayor con el sistema Prometheus®. La capacidad de detoxificación con ambos sistemas disminuyó con el tiempo.</p> <p>Conclusiones Tanto el sistema MARS® como el Prometheus® producen una depuración significativa tanto de toxinas hidrosolubles como unidas a la albúmina. El sistema Prometheus® produce un elevado aclaramiento de la mayoría de las toxinas, lo que resulta en una mayor capacidad depurativa en comparación con el sistema MARS®. La causa podría ser el contacto directo de las toxinas unidas a la albúmina con las columnas de adsorción.</p>
	MARS	Promet.																																																													
Basal	24,9 ± 4,2	33,3 ± 3,9																																																													
Post	18,4 ± 2,3	16,8 ± 1,3																																																													
	P<0,05	P<0,01																																																													
	MARS	Promet.																																																													
Basal	17,6 ± 3,2	25,4 ± 3,1																																																													
Post	12,8 ± 2,1	12,3 ± 1,3																																																													
	P<0,05	P<0,01																																																													
	MARS	Promet.																																																													
Basal	149,9 ± 21,8	145,8 ± 32,9																																																													
Post	61,8 ± 9,6	29,0 ± 2,6																																																													
	P<0,05	P<0,05																																																													
	MARS	Promet.																																																													
Basal	96,7 ± 26,7	108,3 ± 23,3																																																													
Post	48,4 ± 11,3	47,9 ± 15,3																																																													
	P<0,01	P<0,01																																																													
	MARS	Promet.																																																													
Basal	2,03 ± 0,3	2,50 ± 0,64																																																													
Post	1,60 ± 0,20	1,40 ± 0,30																																																													
	P<0,05	P<0,05																																																													

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Otros resultados																				
Skwarek et al (2006) (15) Nivel de evidencia: VIII	<p>Conflictos de interés: ▪ No declarados.</p> <p>Diseño del estudio: Serie de casos.</p> <p>Pacientes: 16 pacientes con Insuficiencia hepática aguda: 5 por intoxicación por acetaminofeno, 5 de etiología desconocida, 4 por intoxicación por Amanita Faloides, 1 por enfermedad de Wilson y 1 por síndrome DRESS.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes clasificados urgentes para trasplante (UNOS I o IIA): Prioridad 1. ▪ Insuficiencia hepática aguda con expectativa de vida < de 7 días ▪ Insuficiencia hepática fulminante ▪ Trombosis de arteria hepática antes de los 7 días del trasplante hepático. ▪ Insuficiencia primaria del injerto antes de los 7 días del trasplante hepático. ▪ Enfermedad de Wilson aguda descompensada</p> <p>Prioridad 2 A: ▪ Insuficiencia hepática crónica, con expectativa de vida menor de 7 días, con puntuación en escala de Child Pugh mayor o igual a 10 y uno de los siguientes criterios: - Hemorragia digestiva por varices no tratable - Síndrome Hepatorenal - Ascitis o hidrotórax hepático intratable - Encefalopatía hepática III o IV</p> <p>Criterios de exclusión: Hipotensión a pesar de aminas vasoactivas, hemorragia activa, independiente de su origen, daño cerebral, coagulación intravascular diseminada. Contraindicaciones relativas fueron la anemia < 8,5 gr Hbg o trombocitopenia severa.</p> <p>Prometheus®: 35 procedimientos realizados. Duración media de 7,5 horas (entre 6 y 10 horas).</p>	<p>Supervivencia 4 pacientes no requirieron trasplante después del tratamiento con Prometheus®. 5 pacientes fallecieron antes del trasplante 7 pacientes fueron trasplantados, de los que cuatro sobrevivieron y 3 fallecieron. De los 12 pacientes para trasplante, 8 fallecieron (66,6%).</p> <p>Otros resultados</p> <p>Bilirrubina (mg/dl)</p> <p>Bi total</p> <p>Pre 19,42 post 10,86 P<0,001</p> <p>Amonio (µg/dl)</p> <p>Pre 212,2 post 131,3 P<0,001</p> <p>Aspartato aminotransferasa (AST) (U/l)</p> <p>Pre 2348 post 1145 P<0,001</p> <p>Alanino aminotransferasa (ALT) (U/l)</p> <p>Pre 2756 post 1370 P<0,001</p>	<p>pH sanguíneo</p> <p>Pre 7,0 Post 7,32 NS</p> <p>Iones (mmol/L)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Na</th> <th>K</th> <th>Ca</th> <th>Mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>128,6</td> <td>4,9</td> <td>1,89</td> <td>0,53</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>136,6</td> <td>3,87</td> <td>2,27</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NS</td> <td>NS</td> <td>NS</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>El 73,2% de los pacientes tenían una temperatura corporal de 35,9°C antes del tratamiento y de 36,4°C después. La presión arterial media fue de 95 mm Hg antes del tratamiento, de 85 mm Hg durante el mismo, alcanzando posteriormente valores de 115 mm Hg.</p> <p>Comentarios: Al analizar los resultados hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes presentaban signos clínicos de fallo multiorgánico y encefalopatía de grado III o IV en el momento de la admisión.</p>		Na	K	Ca	Mg	Pre	128,6	4,9	1,89	0,53	post	136,6	3,87	2,27	0,82		NS	NS	NS	NS
	Na	K	Ca	Mg																			
Pre	128,6	4,9	1,89	0,53																			
post	136,6	3,87	2,27	0,82																			
	NS	NS	NS	NS																			

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Resultados								
<p>Faenza et al (2008) (16)</p> <p>Nivel de evidencia: VIII</p>	<p>Conflictos de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> No declarados. <p>Diseño del estudio: Estudio observacional de series de casos.</p> <p>Pacientes:</p> <p>Grupo MARS[®]: formado por 41 pacientes con fracaso del tratamiento médico estándar después de 72 horas.</p> <p>Grupo Prometheus[®]: 16 pacientes con reactivación de su hepatopatía crónica e incremento de los niveles de bilirrubina.</p> <p>Un grupo fue controlado por médicos internistas y el otro por nefrólogos.</p> <p>Las sesiones de MARS[®] o Prometheus[®] duraron al menos 6 horas y se realizaron cada 24 o 36 horas. Los pacientes del grupo MARS[®] recibieron una media de 3 sesiones por paciente (total de 191 tratamientos) y los del grupo Prometheus[®], una media de 4 sesiones por paciente (total de 89 sesiones).</p>	<p>Puente para trasplante</p> <p>23 pacientes fueron tratados con MARS[®] o Prometheus[®] como puente para trasplante.</p> <p>MARS[®] (n=13): 81 tratamientos realizados (media de 6 por paciente); media de 18 días de tratamiento. 4 pacientes (30%) fallecieron en lista de espera, 9 (70% fueron trasplantados).</p> <p>Prometheus[®] (n=10): 65 tratamientos realizados (media de 7 por paciente); media de 15 días de tratamiento. 3 pacientes (30%) fallecieron en lista de espera, 7 (70% fueron trasplantados).</p> <p>Supervivencia resto de pacientes</p> <p>El resto de pacientes, no candidatos a trasplante fueron 27 en el grupo MARS[®] y 6 en el grupo Prometheus[®].</p> <p>Del grupo inicial falta un paciente en el grupo MARS[®] del que no se dice nada en el estudio.</p> <p>Supervivencia a 3 meses:</p> <p>MARS[®]. 13/27 (48,25%)</p> <p>Prometheus[®]. 2/6 (33,5%).</p> <p>Supervivencia según MELD</p> <p>La supervivencia en el grupo MARS[®], según la puntuación en la escala MELD, fue la siguiente:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MELD</th> <th>Supervivencia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>20-29</td> <td>68% (11/16)</td> </tr> <tr> <td>30-39</td> <td>20% (2/10)</td> </tr> <tr> <td>>40</td> <td>0% (0/1)</td> </tr> </tbody> </table>	MELD	Supervivencia	20-29	68% (11/16)	30-39	20% (2/10)	>40	0% (0/1)	<p>Conclusiones</p> <ul style="list-style-type: none"> Los autores resaltan la falta de estudios doble ciego comparados con tratamiento estándar, el pequeño tamaño muestral, las discrepancias en los criterios de selección, en los tiempos empleados en los métodos de diálisis. Los datos parecen apuntar a que, tanto el MARS[®] como el sistema Prometheus[®] pueden actuar como puentes para el trasplante para pacientes con agudización de su hepatopatía crónica en lista de espera. La estabilización, en ausencia de trasplante, parece estar muy influida por la puntuación MELD al inicio del procedimiento.
MELD	Supervivencia										
20-29	68% (11/16)										
30-39	20% (2/10)										
>40	0% (0/1)										

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Resultados
<p>Krisper et al (2005) (17)</p> <p>Nivel de evidencia: III</p>	<p>Conflictos de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ayuda recibida de Fresenius Medical Care, Germany. <p>Diseño del estudio: Ensayo aleatorizado de diseño cruzado. con el objetivo de evaluar el aclaramiento de ciertas sustancias, mediante el sistema MARS® o Prometheus®.</p> <p>Pacientes: 10 pacientes, tratados en el centro de estudio entre marzo de 2003 y abril de 2004. Uno de los pacientes fue excluido del análisis por “problemas de organización”. Las patologías eran: agudización de hepatopatía crónica (7), rechazo de trasplante hepático (1) y resección hepática por metástasis hepáticas (1). En 5 pacientes, el factor precipitante fue una hepatitis alcohólica en el marco de una cirrosis hepática alcohólica.</p> <p>Los pacientes fueron aleatorizados para recibir primero MARS® o Prometheus® y continuar con dichos tratamientos de forma alternativa. Ocho pacientes completaron al menos un par de tratamientos, por lo que se analizaron 32 tratamientos. La depuración extracorpórea se realizó durante 6 horas por sesión.</p> <p>Criterios de valoración: Aclaramiento de ciertas sustancias.</p> <p>Seguimiento: El estudio no fue diseñado para estudiar supervivencia ni parámetros clínicos.</p>	<p>Supervivencia De los 9 pacientes, únicamente 3 sobrevivieron. El resto fallecieron en los días 2, 3, 6, 9, 30 y 106.</p> <p>Seguridad Tanto el sistema Prometheus® como el MARS® fueron bien tolerados y no relatan efectos adversos graves.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se extrajeron muestras de sangre antes del tratamiento, a los 30 minutos y a 1, 2, 4 y 6 horas, determinándose la bilirrubina total, conjugada y no conjugada, amonio, urea y hematocrito. ▪ El aclaramiento de todos los marcadores fue mayor con el sistema Prometheus® que con el MARS®, aunque esas diferencias perdieron la significación más allá de las 4 horas para la bilirrubina total y conjugada. ▪ Como se esperaba, el aclaramiento de la bilirrubina no conjugada fue menor que para la fracción conjugada. ▪ El aclaramiento de la urea permaneció estable durante todo el tratamiento en ambos grupos. Para el amonio, el aclaramiento disminuyó significativamente con el tiempo con el MARS®, y permaneció constante con el Prometheus®. ▪ El aclaramiento de la bilirrubina y sus fracciones disminuyó durante el tratamiento con ambos sistemas, sugiriendo saturación de los absorbentes. <p>Conclusiones:</p> <p>El sistema Prometheus® produce un aclaramiento significativamente mayor, tanto de las sustancias hidrosolubles como de las unidas a la albúmina, lo que resulta en una mayor capacidad depuradora de este sistema de diálisis.</p>

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Otros resultados																																																																																
Laleman et al (2006) (18) Nivel de evidencia: III	<p>Conflictos de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ayudas recibidas de Fund for Scientific Research y del FWO Vlaanderen G.0495.04. Los kits para el tratamiento fueron ofrecidos por Teraklin Ltd (MARS®) y por Fresenius Medical Care (Prometheus®). <p>Diseño del estudio: Ensayo controlado y aleatorizado.</p> <p>Pacientes: De 35 potenciales pacientes se eligieron 18 (6 mujeres y 12 hombres) (se dicen las causas de exclusión). Los pacientes se dividieron en tres grupos de 6 pacientes: Tratamiento estándar (definido en el artículo), Prometheus® y MARS®. La depuración extracorpórea se realizó durante tres días consecutivos (6 horas cada sesión).</p> <p>Criterios de inclusión: Cirrosis alcohólica diagnosticada por biopsia con hepatitis alcohólica, hipertensión portal y circulación hiperdinámica e insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA) definida por deterioro progresivo de la función hepática y bilirrubina superior a 12 mg%.</p> <p>Criterios de exclusión: Edad inferior a 18 o superior a 75 años, colestasis extrahepática, sangrado digestivo en los 5 días anteriores, coma de origen extrahepático sistémico o comorbilidades de mal pronóstico (pancreatitis necrótica, neoplasia, enfermedad cardíaca congestiva grado 3, EPOC cortico-dependiente, infección actual o síndrome hepatorenal tipo I.</p>	<p>Supervivencia a los 7 días El estudio no fue diseñado para estudiar supervivencia, siguiéndose a los pacientes durante 7 días, sin que se declare ninguna muerte en los grupos.</p> <p>Seguridad Tanto el sistema Prometeo como el MARS® fueron bien tolerados. En el grupo MARS® un paciente desarrolló trombocitopenia. En el grupo Prometeo un paciente desarrolló trombocitopenia grave e hipercalcemia, un episodio de hipotensión al inicio del tratamiento y coagulación del circuito secundario en un tercer paciente.</p>	<p>Presión Arterial Media (mmHg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Estandar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>67 ± 4</td> <td>69 ± 2</td> <td>72 ± 1</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>76 ± 3</td> <td>69 ± 1</td> <td>66 ± 2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>NS</td> <td>P<0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Volumen latido (ml)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Estandar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>107 ± 18</td> <td>107 ± 8</td> <td>120 ± 16</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>120 ± 15</td> <td>99 ± 11</td> <td>115 ± 17</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>NS</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Índice de resistencia vascular sistémica (dyn.s/cm⁵/m²)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Estandar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>1088 ± 88</td> <td>934 ± 72</td> <td>1008 ± 116</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>1219 ± 93</td> <td>841 ± 62</td> <td>978 ± 134</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>NS</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Otras mediciones hemodinámicas No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca, presión venosa central e índice cardíaco.</p> <p>Presión Arterial Media MARS® (mmHg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Final tratamiento</td> <td>76 ± 3</td> </tr> <tr> <td>3º día</td> <td>74 ± 3</td> </tr> <tr> <td>7º día</td> <td>66 ± 2</td> </tr> </tbody> </table> <p>No hubo cambios en la presión arterial media al 3 y 7º día en el grupo Prometheus o Estandar.</p> <p>Sustancias vasoactivas MARS®</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Pre.</th> <th>Post.</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Renina</td> <td>12,6 ± 4</td> <td>5,5 ± 2</td> <td>P<0,05</td> </tr> <tr> <td>Aldosterona</td> <td>460 ± 123</td> <td>137 ± 30</td> <td>P<0,05</td> </tr> <tr> <td>Noradrenalina</td> <td>0,8 ± 0,2</td> <td>0,46 ± 0,1</td> <td>P<0,05</td> </tr> <tr> <td>Vasopresina</td> <td>8,9 ± 0,6</td> <td>6,5 ± 0,7</td> <td>P<0,005</td> </tr> <tr> <td>Nitratos</td> <td>91 ± 16</td> <td>40 ± 6</td> <td>P<0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>No hubo cambios en sustancias vasoactivas en el grupo Prometheus o Estandar.</p>		MARS	Promet.	Estandar	Pre	67 ± 4	69 ± 2	72 ± 1	post	76 ± 3	69 ± 1	66 ± 2		P<0,05	NS	P<0,05		MARS	Promet.	Estandar	Pre	107 ± 18	107 ± 8	120 ± 16	post	120 ± 15	99 ± 11	115 ± 17		P<0,05	NS	NS		MARS	Promet.	Estandar	Pre	1088 ± 88	934 ± 72	1008 ± 116	post	1219 ± 93	841 ± 62	978 ± 134		P<0,05	NS	NS		MARS	Final tratamiento	76 ± 3	3º día	74 ± 3	7º día	66 ± 2		Pre.	Post.	P	Renina	12,6 ± 4	5,5 ± 2	P<0,05	Aldosterona	460 ± 123	137 ± 30	P<0,05	Noradrenalina	0,8 ± 0,2	0,46 ± 0,1	P<0,05	Vasopresina	8,9 ± 0,6	6,5 ± 0,7	P<0,005	Nitratos	91 ± 16	40 ± 6	P<0,05
	MARS	Promet.	Estandar																																																																																
Pre	67 ± 4	69 ± 2	72 ± 1																																																																																
post	76 ± 3	69 ± 1	66 ± 2																																																																																
	P<0,05	NS	P<0,05																																																																																
	MARS	Promet.	Estandar																																																																																
Pre	107 ± 18	107 ± 8	120 ± 16																																																																																
post	120 ± 15	99 ± 11	115 ± 17																																																																																
	P<0,05	NS	NS																																																																																
	MARS	Promet.	Estandar																																																																																
Pre	1088 ± 88	934 ± 72	1008 ± 116																																																																																
post	1219 ± 93	841 ± 62	978 ± 134																																																																																
	P<0,05	NS	NS																																																																																
	MARS																																																																																		
Final tratamiento	76 ± 3																																																																																		
3º día	74 ± 3																																																																																		
7º día	66 ± 2																																																																																		
	Pre.	Post.	P																																																																																
Renina	12,6 ± 4	5,5 ± 2	P<0,05																																																																																
Aldosterona	460 ± 123	137 ± 30	P<0,05																																																																																
Noradrenalina	0,8 ± 0,2	0,46 ± 0,1	P<0,05																																																																																
Vasopresina	8,9 ± 0,6	6,5 ± 0,7	P<0,005																																																																																
Nitratos	91 ± 16	40 ± 6	P<0,05																																																																																
		<p>Otros resultados</p> <p>Bilirrubina total (mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Estandar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>21,8 ± 3</td> <td>29,7 ± 3</td> <td>29,5 ± 4</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>16,6 ± 1</td> <td>18 ± 3</td> <td>29,9 ± 4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,05</td> <td>P<0,001</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ácidos biliares (µM)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Estandar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>111 ± 17</td> <td>145 ± 16</td> <td>162 ± 37</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>78 ± 20</td> <td>78 ± 14</td> <td>173 ± 34</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P<0,001</td> <td>P<0,001</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>No se encontraron diferencias significativas en las cifras de amonio, albúmina, actividad de protrombina, creatinina, urea, recuento leucocitario y proteína C reactiva.</p> <p>Bilirrubina total (mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Final tto.</th> <th>3º día</th> <th>7º día</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MARS</td> <td>16,6 ± 1</td> <td>19,8 ± 4</td> <td>25,3 ± 5</td> </tr> <tr> <td>Promet.</td> <td>18 ± 3</td> <td>19,2 ± 3</td> <td>26,3 ± 3</td> </tr> <tr> <td>Estand</td> <td>29,9 ± 4</td> <td>29,1 ± 4</td> <td>28 ± 5,4</td> </tr> </tbody> </table>		MARS	Promet.	Estandar	Pre	21,8 ± 3	29,7 ± 3	29,5 ± 4	post	16,6 ± 1	18 ± 3	29,9 ± 4		P<0,05	P<0,001	NS		MARS	Promet.	Estandar	Pre	111 ± 17	145 ± 16	162 ± 37	post	78 ± 20	78 ± 14	173 ± 34		P<0,001	P<0,001	NS		Final tto.	3º día	7º día	MARS	16,6 ± 1	19,8 ± 4	25,3 ± 5	Promet.	18 ± 3	19,2 ± 3	26,3 ± 3	Estand	29,9 ± 4	29,1 ± 4	28 ± 5,4																																	
	MARS	Promet.	Estandar																																																																																
Pre	21,8 ± 3	29,7 ± 3	29,5 ± 4																																																																																
post	16,6 ± 1	18 ± 3	29,9 ± 4																																																																																
	P<0,05	P<0,001	NS																																																																																
	MARS	Promet.	Estandar																																																																																
Pre	111 ± 17	145 ± 16	162 ± 37																																																																																
post	78 ± 20	78 ± 14	173 ± 34																																																																																
	P<0,001	P<0,001	NS																																																																																
	Final tto.	3º día	7º día																																																																																
MARS	16,6 ± 1	19,8 ± 4	25,3 ± 5																																																																																
Promet.	18 ± 3	19,2 ± 3	26,3 ± 3																																																																																
Estand	29,9 ± 4	29,1 ± 4	28 ± 5,4																																																																																

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Resultados
<p>Stadlbauer et al (2006) (19)</p> <p>Nivel de evidencia: III</p>	<p>Conflictos de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ayuda recibida de Fresenius Medical Care, Germany. <p>Diseño del estudio: Ensayo aleatorizado de diseño cruzado, con el objetivo de evaluar y comparar la eliminación de diferentes citoquinas asociadas con la enfermedad inflamatoria hepática mediante MARS® o Prometheus®.</p> <p>Pacientes: 8 pacientes, de los que 7 presentaban agudización de hepatopatía crónica y 1, rechazo de trasplante hepático. En 4 pacientes, el factor precipitante fue una hepatitis alcohólica en el marco de una cirrosis hepática alcohólica.</p> <p>Los pacientes fueron aleatorizados para recibir primero MARS® o Prometheus® y continuar con dichos tratamientos de forma alternativa entre 2 y 8 días consecutivos.</p> <p>Todos los paciente recibieron un mínimo de dos sesiones de MARS® y otras dos de Prometheus®, excepto un paciente que recibió cuatro sesiones de cada tipo y otro que sólo recibió una de cada tipo.</p> <p>Biopsia hepática: en cuatro de los ocho pacientes se realizó una biopsia hepática transyugular.</p> <p>Criterios de valoración: Niveles séricos de citoquinas. Las muestras para análisis fueron extraídas al finalizar el tratamiento y una hora más tarde.</p>	<p>Supervivencia De los 8 pacientes, únicamente 2 sobrevivieron. El resto fallecieron en los días 3, 6, 9, 30 y 106. Otro paciente falleció a los 625 días debido a un cáncer de pulmón.</p> <p>Seguridad Tanto el sistema Prometheus® como el MARS® fueron bien tolerados y no se observaron efectos adversos graves.</p>	<p>Citoquinas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ A nivel basal, los pacientes con hepatopatía crónica agudizada presentan niveles elevados de IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α y sTNF-αR1, en relación con controles voluntarios sanos. ▪ No se encontraron diferencias antes del tratamiento, entre los que recibieron MARS® o Prometheus® como primer tratamiento. ▪ En los tratamientos con MARS® se produce un aclaramiento de IL-10 significativamente más elevado que para la IL-6. En los tratamientos con Prometheus® no se encontraron estas diferencias, aunque el aclaramiento de IL-10 fue más eficiente que con el MARS®. ▪ No se encontraron cambios significativos en los niveles de IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α y sTNF-αR1, tras seis horas de tratamiento con MARS® o Prometheus®, ni tampoco se produjo ningún repunte una hora después de finalizarlo. ▪ Los niveles de citocinas no fueron diferentes entre los supervivientes y los no supervivientes. <p>Conclusiones</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En este estudio realizado en pacientes con hepatopatía crónica agudizada se observan elevaciones de los niveles séricos de cinco citoquinas comúnmente asociadas con la enfermedad inflamatoria hepática (IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α y sTNF-αR1). A pesar de que tanto el MARS® como el Prometheus® aclararon las citoquinas estudiadas, no fueron capaces de disminuir los niveles séricos de ninguna de ellas, probablemente debido a la alta tasa de producción de las mismas.

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Resultados																																				
<p>Stadlbauer et al (2007) (20)</p> <p>Nivel de evidencia: III</p>	<p>Conflictos de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ayudas recibidas de Deutsche Forschungsgemeinschaft. ▪ Ayuda recibida de Fresenius Medical Care, Germany. <p>Diseño del estudio: Ensayo aleatorizado de diseño cruzado con el objetivo de evaluar la eliminación de ácidos biliares.</p> <p>Pacientes: 8 pacientes, de los que 7 presentaban agudización de hepatopatía crónica y 1, rechazo de trasplante hepático. En 4 pacientes, el factor precipitante fue una hepatitis alcohólica en el marco de una cirrosis hepática alcohólica.</p> <p>Los pacientes fueron aleatorizados para recibir primero MARS® o Prometheus® y continuar con dichos tratamientos de forma alternativa.</p> <p>La depuración extracorpórea se realizó durante 6 horas por sesión y una media de cuatro sesiones, 2 con MARS® y 2 con Prometheus®.</p> <p>Uno de los pacientes fue excluido del análisis debido a recibir ácido ursodesoxicólico como parte de su tratamiento.</p> <p>Criterios de valoración: Depuración de ácidos biliares.</p> <p>Seguimiento: El estudio no fue diseñado para estudiar supervivencia.</p>	<p>Supervivencia De los 8 pacientes, únicamente 3 sobrevivieron. El resto fallecieron en los días 3, 6, 9, 30 y 106.</p> <p>Seguridad Tanto el sistema Prometheus® como el MARS® fueron bien tolerados y no relatan efectos adversos graves.</p>	<p>Ácido cólico (µmol/l)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>22 ± 4</td> <td>25 ± 9</td> </tr> <tr> <td>Post- tratamiento</td> <td>10 ± 2</td> <td>14 ± 6</td> </tr> <tr> <td>% reducción</td> <td>45 ± 5</td> <td>56 ± 4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ácido quenodeoxicólico (µmol/l)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>75 ± 11</td> <td>81 ± 19</td> </tr> <tr> <td>Post- tratamiento</td> <td>32 ± 7</td> <td>33 ± 9</td> </tr> <tr> <td>% reducción</td> <td>43 ± 5</td> <td>41 ± 3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ácidos biliares totales (µmol/l)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basal</td> <td>141 ± 24</td> <td>125 ± 26</td> </tr> <tr> <td>Post- tratamiento</td> <td>59 ± 9</td> <td>59 ± 14</td> </tr> <tr> <td>% reducción</td> <td>45 ± 4</td> <td>46 ± 3</td> </tr> </tbody> </table> <p>P < 0,005 en el % de reducción de ácido cólico vs ácido quenodeoxicólico.</p> <p>Tanto el sistema MARS® como el Prometheus® presentan similares capacidades de eliminación de ácidos biliares. Con el sistema Prometheus®, la tasa de depuración fue superior para el ácido cólico que para el ácido quenodeoxicólico, produciéndose una alteración en el perfil de los ácidos biliares séricos.</p>		MARS	Promet.	Basal	22 ± 4	25 ± 9	Post- tratamiento	10 ± 2	14 ± 6	% reducción	45 ± 5	56 ± 4		MARS	Promet.	Basal	75 ± 11	81 ± 19	Post- tratamiento	32 ± 7	33 ± 9	% reducción	43 ± 5	41 ± 3		MARS	Promet.	Basal	141 ± 24	125 ± 26	Post- tratamiento	59 ± 9	59 ± 14	% reducción	45 ± 4	46 ± 3
	MARS	Promet.																																					
Basal	22 ± 4	25 ± 9																																					
Post- tratamiento	10 ± 2	14 ± 6																																					
% reducción	45 ± 5	56 ± 4																																					
	MARS	Promet.																																					
Basal	75 ± 11	81 ± 19																																					
Post- tratamiento	32 ± 7	33 ± 9																																					
% reducción	43 ± 5	41 ± 3																																					
	MARS	Promet.																																					
Basal	141 ± 24	125 ± 26																																					
Post- tratamiento	59 ± 9	59 ± 14																																					
% reducción	45 ± 4	46 ± 3																																					

Referencia:	Estudio y participantes	Mortalidad, supervivencia y seguridad	Resultados																																																																
Dethloff et al (2008) (21) Nivel de evidencia: III	<p>Conflictos de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NOVO Nordic Foundation ▪ Savværksejer Jeppe & Ovita Mindelegat ▪ Fabricant Vilhelm Pedersen & Wifes Mindelegat ▪ A.P. Moller Scientific Foundation ▪ Danish Medical Association Research Fund ▪ Laerdal Foundation for Acute Medicine ▪ Fresenius Medical Care GmbH <p>Diseño del estudio: Ensayo controlado y aleatorizado.</p> <p>Pacientes: 24 pacientes (9 mujeres y 15 hombres) con enfermedad hepática terminal. Los pacientes se dividieron en tres grupos: Prometheus®, MARS® y hemodiálisis como grupo control. Todos recibieron depuración extracorpórea de 6 horas de duración.</p> <p>Criterios de inclusión: Antecedentes previos de enfermedad hepática con cirrosis descompensada, ascitis e historia de encefalopatía hepática o sangrado repetido por varices esofágicas.</p> <p>Criterios de exclusión: Sangrado sistémico o intracraneal incontrolado, infección sistémica, colestasis extrahepática, pancreatitis necrótica, fallo cardíaco con necesidad de > 0.05 µg/kg/min de noradrenalina e historia de diálisis de albúmina en los 7 días previos.</p>	<p>Supervivencia a los 6 meses</p> <p>Grupo MARS®: 6/8 pacientes (1 recibió trasplante hepático)</p> <p>Grupo Prometheus®: 5/8 pacientes (3 recibieron trasplante hepático)</p> <p>Grupo Hemodiálisis (control): 3/6 pacientes (1 recibió trasplante hepático)</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los grupos</p> <p>Seguridad</p> <p>No se registraron efectos adversos graves. 1 paciente del grupo MARS® presentó sangrado tras retirar el catéter de diálisis.</p>	<p>Presión Arterial Media (mmHg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Hemod.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>68,9 ± 4</td> <td>78,1 ± 5</td> <td>75,2 ± 7</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>74 ± 3,5</td> <td>74,4 ± 5</td> <td>76,5 ± 5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>NS</td> <td>NS</td> <td>NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>Otras mediciones hemodinámicas Tampoco hubo cambios significativos</p> <p>Bilirrubina total(mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Hemod.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>17 ± 6</td> <td>15,3 ± 4</td> <td>9,1 ± 6</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>13,4 ± 4</td> <td>12,6 ± 4</td> <td>9,9 ± 7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,13</td> <td>P=0,08</td> <td>P=0,42</td> </tr> </tbody> </table> <p>Creatinina (mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Hemod.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>1,2 ± 0,2</td> <td>1,4 ± 0,3</td> <td>0,6 ± 0,2</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>0,9 ± 0,2</td> <td>1,1 ± 0,4</td> <td>0,5 ± 0,1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,03</td> <td>P=0,07</td> <td>P=0,04</td> </tr> </tbody> </table> <p>Recuento plaquetario (10⁹/L)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MARS</th> <th>Promet.</th> <th>Hemod.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pre</td> <td>73 ± 16</td> <td>96 ± 11</td> <td>109 ± 25</td> </tr> <tr> <td>post</td> <td>63 ± 14</td> <td>76 ± 11</td> <td>94 ± 28</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P=0,04</td> <td>P=0,10</td> <td>P=0,09</td> </tr> </tbody> </table> <p>Comentario Ninguno de los pacientes presentaba exacerbación aguda en el momento de la aleatorización, por lo que difieren de los pacientes con exacerbación aguda de hepatopatía crónica utilizados en otros ensayos. La puntuación en la escala Child-Pugh fue de grupo B en 6 pacientes y grupo C en 18. En ambos sistemas de diálisis se redujo la concentración de bilirrubina pero sin cambios significativos debido a que las concentraciones basales eran menores que en otros estudios.</p>		MARS	Promet.	Hemod.	Pre	68,9 ± 4	78,1 ± 5	75,2 ± 7	post	74 ± 3,5	74,4 ± 5	76,5 ± 5		NS	NS	NS		MARS	Promet.	Hemod.	Pre	17 ± 6	15,3 ± 4	9,1 ± 6	post	13,4 ± 4	12,6 ± 4	9,9 ± 7		P=0,13	P=0,08	P=0,42		MARS	Promet.	Hemod.	Pre	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,6 ± 0,2	post	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,4	0,5 ± 0,1		P=0,03	P=0,07	P=0,04		MARS	Promet.	Hemod.	Pre	73 ± 16	96 ± 11	109 ± 25	post	63 ± 14	76 ± 11	94 ± 28		P=0,04	P=0,10	P=0,09
	MARS	Promet.	Hemod.																																																																
Pre	68,9 ± 4	78,1 ± 5	75,2 ± 7																																																																
post	74 ± 3,5	74,4 ± 5	76,5 ± 5																																																																
	NS	NS	NS																																																																
	MARS	Promet.	Hemod.																																																																
Pre	17 ± 6	15,3 ± 4	9,1 ± 6																																																																
post	13,4 ± 4	12,6 ± 4	9,9 ± 7																																																																
	P=0,13	P=0,08	P=0,42																																																																
	MARS	Promet.	Hemod.																																																																
Pre	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,3	0,6 ± 0,2																																																																
post	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,4	0,5 ± 0,1																																																																
	P=0,03	P=0,07	P=0,04																																																																
	MARS	Promet.	Hemod.																																																																
Pre	73 ± 16	96 ± 11	109 ± 25																																																																
post	63 ± 14	76 ± 11	94 ± 28																																																																
	P=0,04	P=0,10	P=0,09																																																																