

Revisión

Sistema de Soporte Hepático Artificial: ¿Cuándo, a quien y por qué?

Artificial Hepatic Support System: When, to whom and why?

Dra. Daniela Olivari **RESUMEN**

Ex Asistente de Clínica Médica "C"
Facultad de Medicina - UdelaR
UDA - CeNaHBP HCFFAA

Dr. Marcelo Valverde
Profesor Adjunto de Clínica Médica
"A"

Facultad de Medicina - UdelaR
UDA - CeNaHBP HCFFAA

Dra. Solange Gerona
Gastroenteróloga – Hepatóloga
Jefa del Programa Nacional de
Trasplante Hepático
UDA - CeNaHBP HCFFAA

La falla hepática es un problema de salud debido a su incidencia y su elevada mortalidad a corto plazo (40-80%). La súbita alteración de la función hepática lleva a las manifestaciones clínicas características, con desarrollo de encefalopatía hepática, ictericia, coagulopatía, susceptibilidad aumentada a infecciones, síndrome hepato-renal y falla multi-orgánica. Puede ocurrir en pacientes sin enfermedad hepática preexistente (Falla Hepática Aguda) o en un paciente con enfermedad hepática crónica que sufre una descompensación aguda (Falla Aguda sobre Crónica). El trasplante hepático sigue siendo la única alternativa terapéutica con beneficio demostrado en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo este no siempre puede llevarse a cabo debido a la escasez de órganos y/o la presencia de contraindicaciones para el mismo. En este escenario el sistema de soporte hepático artificial extracorpóreo Prometheus® disponible en Uruguay, es fundamental para mantener la condición del paciente hasta la recuperación espontánea de la función hepática o hasta que exista un órgano disponible para el trasplante.

Palabras Claves: Falla Hepática, Falla Hepática aguda, Falla Hepática Aguda sobre Crónica. Trasplante Hepático, Soporte Hepático Artificial Extracorpóreo Prometheus®

ABSTRACT

Liver Failure is a health problem because of its incidence and high mortality in short terms (40% to 80%). The sudden impairment of liver function leads to its characteristic clinical manifestations with the development of hepatic encephalopathy, jaundice, coagulation disturbances, increased susceptibility to infections, hemodynamic instability, hepatorenal syndrome and multiorgan failure. It may develop in patients without preexisting liver disease (Acute Liver Failure) or in patients with chronic liver disease with an acute decompensation (Acute on Chronic Liver Failure). Liver transplantation is the only therapeutic choice with demonstrated benefit on survival. However it cannot always be done due to the shortage of donor organs and/or the presence of contraindications. In this scenario the extracorporeal liver support system Prometheus® available in Uruguay is really important for maintaining the patient's condition until the spontaneous recovery of the liver function or until a donor organ becomes available.

Key words: Liver Failure, Acute Liver Failure, Acute on Chronic Liver Failure, Liver Transplantation, Prometheus®

Recibido: 31/10/16 - **Aceptado:** 24/3/17

Departamento e Institución responsables: Unidad Docente Asistencial. Centro Nacional Hepato-bilio-pancreática. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo, Uruguay

Correspondencia: Dra. Daniela Olivari. UDA – CeNaHBP HCFFAA. Av. 8 de Octubre s/n. Montevideo – Uruguay. Celular (+598) 99 212 241 E-mail: olivari.daniela@gmail.com

Introducción

La falla hepática es un verdadero problema de salud, por su incidencia (aprox. 5 millones de pacientes/año en los países occidentales)¹⁻³ y su elevada mortalidad a corto plazo⁴⁻⁶ (40-80%).^{7,8}

Se define como la incapacidad del hígado para cumplir con sus funciones (detoxificación, biotransformación, excreción y síntesis) con la consecuente acumulación de toxinas responsables de las manifestaciones clínicas y complicaciones potencialmente graves de esta entidad (encefalopatía hepática, ictericia, coagulopatía, injuria renal aguda, deterioro hemodinámico, inmunodepresión, y eventualmente fallo multiorgánico).⁹⁻¹²

Existen 2 entidades clínicas que se presentan como falla hepática: el fracaso hepático agudo sobre un órgano previamente sano (falla hepática aguda), y la falla hepática aguda sobre una hepatopatía crónica (falla hepática aguda sobre crónica).

La falla hepática aguda se define por los siguientes criterios:

a) hepatopatía aguda (menos de 28 semanas de evolución) sobre un hígado previamente sano b) presencia de encefalopatía hepática de cualquier grado c) tasa de protrombina inferior al 50% (ó INR > 1.5).

La falla hepática aguda sobre crónica corresponde a un deterioro agudo y grave de una hepatopatía crónica previamente conocida y compensada, que se desarrolla tras un acontecimiento precipitante agudo (no siempre claramente identificado) cuyas principales manifestaciones clínicas son: a) síndrome hepatorenal, b) encefalopatía hepática (EH), y c) fracaso multiorgánico.^{13,14}

En ambas se desarrolla una insuficiencia hepato-celular grave, con elevada morbi-mortalidad, pero con potencial reversibilidad.¹⁵ A pesar de los avances en el manejo de clínico de la falla hepática, su morbi-mortalidad continúa siendo extremadamente elevada.

Desde 1980 el trasplante hepático ha sido el tratamiento de elección en ambas situaciones, siendo la única alternativa con beneficio demostrado en la sobrevida de estos pacientes, pero este procedimiento muchas veces no se aplica debido a la escasez de órganos disponibles y la frecuente presencia de contraindicaciones para el mismo.

En este escenario con elevada mortalidad surge la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas "puente" dirigidas a mantener la función hepática hasta la recuperación espontánea del hígado nativo, o hasta la obtención de un órgano apto para trasplante.¹⁶⁻¹⁹

En la falla hepática subyace la acumulación de toxinas endógenas (bilirrubinas, amonio, lactato, glutamina, benzodiazepinas endógenas, citoquinas pro-inflamatorias, etc.), por lo que durante décadas se ha priorizado la investigación de sistemas extracorpóreos de detoxificación con el objetivo de eliminar dichas sustancias. Con este propósito fueron diseñadas las técnicas de soporte hepático artificial extracorpóreo.

Un sistema efectivo de soporte hepático debería reemplazar las tres funciones mayores del hígado: detoxificación, biosíntesis y regulación.

Ninguno de los dispositivos disponibles actualmente cumple este objetivo completamente.

Dentro de las técnicas testeadas (basadas en los principios de adsorción y filtración para remover las toxinas circulantes utilizando una variedad de membranas y adsorbentes) se destaca al sistema Prometheus® (Fresenius Medical Care), con el que Fallkenhagen et al. realizaron la primera experiencia clínica en el año 1999.



Figura 1: Prometheus® Fresenius Medical Care

Objetivos

Definir indicaciones y oportunidad de solicitud de medidas de soporte hepático artificial (Prometheus® Fresenius Medical Care) en pacientes con Falla Hepática Aguda y Falla Hepática Aguda sobre Crónica, así como discutir brevemente otras indicaciones menos frecuentes.

Principios Generales del procedimiento

Para entender el funcionamiento de los métodos de soporte hepático hay que considerar que en el plasma del paciente con falla hepática se acumulan sustancias hidrosolubles (no unidas a albúmina) e hidrofóbicas (unidas a albúmina). Para este último tipo de sustancias, los principios biofísicos de la hemodiálisis convencional (difusión y convección) no son útiles, debiendo utilizarse técnicas especiales como la aféresis, adsorción y difusión facilitada a través de la diálisis con albúmina.

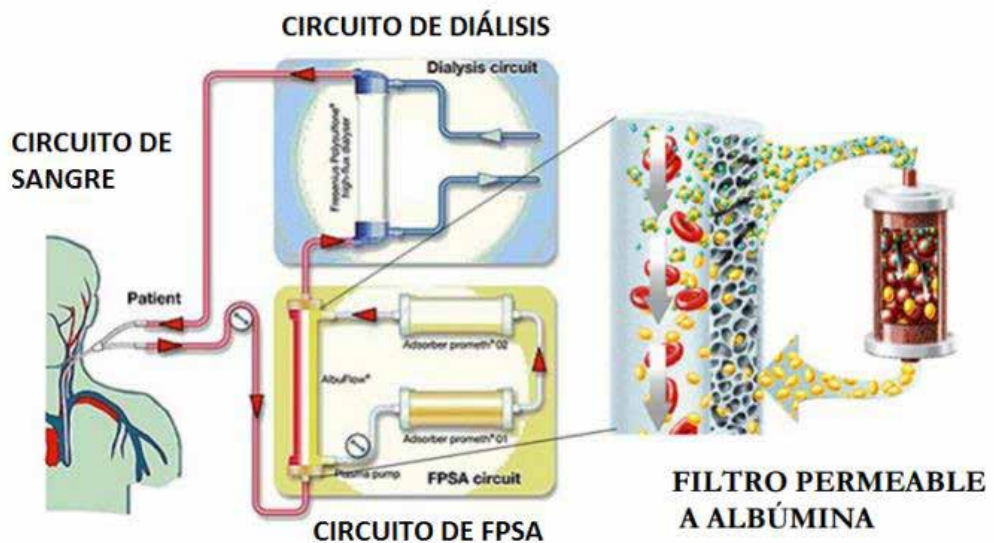


Figura 2: Esquema del Sistema extracorpóreo Prometheus®

El sistema Prometheus® está constituido por un equipo de diálisis convencional de alta permeabilidad al cual se le agrega un módulo para la separación fraccionada del plasma y posterior adsorción, por lo cual el mecanismo básico es la plasmaféresis o filtración de la

albúmina del paciente seguido de la adsorción (Fractionated Plasma Separation, Adsorption, and Dialysis System o FPSA).

A través de un catéter doble luz la sangre del paciente se introduce en un circuito secundario donde se realiza la separación de la albúmina plasmática (albuminoféresis) mediante una membrana permeable a la albúmina (filtro AlbuFlow®), de poro grande con alto coeficiente de cribado (aprox. 250 kD), compuesto por membranas capilares de polisulfona (Fresenius Polysulfone®).

Posteriormente la albúmina separada es depurada de las sustancias tóxicas unidas a la misma a través de un proceso de adsorción realizada por dos cartuchos con resina (Prometh 01® con resina neutra y Prometh 02® con resina de intercambio aniónico). Luego de cumplido el paso previo, el plasma y la albúmina detoxificada retornan al paciente (sin requerimiento de albúmina exógena) completándose el primer ciclo. Posteriormente la sangre ingresa por un filtro de alto flujo (dializador FX) donde se realiza la hemodiálisis con eliminación de las sustancias hidrofílicas, con lo cual se completa el segundo circuito.²⁰⁻²⁷

Este procedimiento entraña una gran complejidad, al tratarse de un sistema de depuración extracorpórea que incluye un circuito de diálisis, es el nefrólogo y los técnicos calificados en hemodiálisis los idóneos en el mismo, permitiendo participar a dichos profesionales en el tratamiento de patologías no estrictamente nefrológicas. Sin dudas la aplicación de las técnicas de diálisis en esta población de pacientes presenta ciertas particularidades que deben ser tenidas en cuenta, por lo que deben participar del procedimiento quienes reciben la formación teórico-práctica para resolver las urgencias y dificultades en la sesión de diálisis.

Indicaciones y Oportunidad

La indicación queda reservada para aquellas situaciones clínicas o complicaciones que ocurren en el contexto de la injuria hepática aguda (o aguda sobre crónica) que libradas a su evolución natural determinan un pronóstico ominoso.

Debe considerarse como una terapia “puente” hasta el trasplante hepático o hasta la resolución espontánea del cuadro clínico, y por ende ser técnicas de aplicación limitada en el tiempo. En base a la mejor evidencia disponible debería plantearse su utilización ante las siguientes circunstancias:

1) Falla hepática aguda sobre crónica (AoCLF)

(Aplicable también a descompensación grave de enfermedad hepática en estadio terminal)

- Síndrome hepatorenal (SHR) tipo I con MELD score >30

2) Falla hepática aguda (ALF)

(Aplicable también a no función primaria del injerto/PNF y a falla hepática post-hepatectomía)

- Criterios de King's College para trasplante de urgencia:

Por Acetaminofeno:

- pH arterial <7.3 (independientemente del grado de encefalopatía) ó
- TP <100” (INR ≥6.5) + Cr >300 μmol/L (3.4 mg/dL) con encefalopatía hepática (EH) grado III-IV

No Acetaminofeno:

- TP <100” (INR ≥6.5) independientemente del grado de EH, ó
- 3 de los siguientes criterios (independientemente del grado de EH)
- toxicidad por drogas o causa indeterminada de falla hepática
- edad <10 años o >40 años
- intervalo ictericia-encefalopatía >7 días
- TP >50” (INR ≥3.5)
- Bilirrubina total >300 μmol/L (17.5 mg/dL)

3) Colestasis crónica con prurito intratable

Con el objetivo de mejorar la calidad de vida en los pacientes con prurito refractario al tratamiento médico. Debe tenerse en cuenta que en estas entidades el trasplante hepático

también constituye una alternativa terapéutica, y en caso de que el Prometheus lograra una mejoría sintomática al respecto podría evitarse llegar al mismo.

Eventos adversos

En estos pacientes la hemodiálisis (HD) y la depuración hepática pueden estar sujetas a varias complicaciones asociadas a la circulación extracorpórea y el contacto con sustancias:

- **del acceso vascular:**²⁸⁻³⁰
 - hemorragia
 - trombosis
 - infección
 - disfunción
- **del procedimiento:**
 - hipotensión (especialmente al inicio en un técnica que tiene un volumen cebado del circuito de 700 ml)
 - embolia gaseosa por entrada de aire del circuito extracorpóreo en el sistema vascular
 - hemólisis aguda
 - alteraciones electrolíticas
 - hipertermia (por líquido de diálisis a temperatura no indicada)
 - trombocitopenia
 - aumento del recuento de glóbulos blancos (sin evidencias de infección intercurrente).²⁸⁻³⁰
- **del post-procedimiento:**
 - hipotensión
 - sangrados
 - desórdenes hidroelectrolíticos
 - síndrome de desequilibrio post-diálisis: ocurre entre el final de la diálisis hasta 48 horas después (más frecuente en las primeras 4–5 horas) por excesiva depuración de solutos con descenso brusco de la osmolaridad plasmática y aumento del agua intracraneal (edema cerebral), ya que la osmolaridad cerebral disminuye más lentamente. Se manifiesta clínicamente por náuseas, vómitos, contractura muscular e hipertensión; en casos graves, desorientación, agitación, convulsiones, coma e incluso la muerte.

Seguridad y eficacia

De acuerdo con las revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles desde enero 1999 en aquellas bases de datos de mayor rigor científico (Medline, Embase, Cochrane Library Plus, NHS Centre for Reviews and Dissemination, ClinicalTrialsRegistry, HealthServicesResearchProjects in Progress y Google Académico), existen 12 estudios que evaluaron el sistema Prometheus®: 1 ensayo clínico randomizado (de muestra grande), 5 ensayos clínicos aleatorizados (de muestra pequeña, 3 con diseño cruzado vs. MARS) y 6 series de casos.^{31,32}

Dichos trabajos consideraron globalmente como variables de estudio la respuesta clínica, bioquímica, y hemodinámica, así como la sobrevida y el perfil de seguridad.

Debe destacarse que en la mayoría de los estudios no fueron evaluados parámetros clínicos, y en aquellos en los cuales se incluyeron variables clínicas no se objetivó disminución significativa en el score de Child-Pugh, en el puntaje MELD ni en el grado de encefalopatía porto-sistémica respecto al grupo control. En lo que respecta a los parámetros hemodinámicos, en la mayoría de los estudios realizados no se objetivaron cambios significativos en la presión arterial media (PAM), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), índice cardíaco (IC) ni frecuencia cardíaca (FC).^{33,34} Solamente un estudio demostró una disminución significativa pero transitoria de la PAM, sin significación clínica, posiblemente vinculada al paso de la albúmina del paciente por el circuito secundario del sistema con los cambios que ello genera en la presión osmótica³⁵, o atribuible a la incapacidad de la técnica para depurar metabolitos del óxido nítrico y otras sustancias vasodilatadoras.

En lo referente a la respuesta bioquímica en todos los estudios se pudo comprobar la excelente capacidad para depurar tanto las sustancias hidrosolubles como las unidas a proteínas, objetivándose disminuciones estadísticamente significativas de las concentraciones de bilirrubina, ácidos biliares, amonio, creatinina y urea.³⁶⁻³⁹

En base a estos hallazgos se considera que el objetivo principal de estos sistemas se cumple satisfactoriamente, y que esta capacidad detoxificadora debe tener su correlación con el pronóstico a corto plazo.

Analizando los efectos sobre la coagulación no se observaron modificaciones significativas en los parámetros relacionados con la misma, salvo un descenso en la tasa de protrombina sin correlación clínica, objetivado en uno de los estudios analizados.⁴⁰

Con respecto al parámetro de mayor peso "per se" como la sobrevida, el ensayo HELIOS demostró un impacto estadísticamente significativo en aquellos pacientes cursando un AoCLF con score de MELD >30 ($p=0.02$) y con SHR tipo I ($p=0.04$).⁴¹

Respecto a la seguridad de esta técnica, los estudios disponibles reportan bajas tasas de eventos adversos no graves y similares a los que ocurren en los grupos control.

Debe tomarse en cuenta que en este grupo de pacientes, portadores de una falla hepática grave y con inestabilidad de los sistemas fisiológicos mayores, es difícil definir cuales efectos adversos están vinculados al cuadro clínico y cuales podrían adjudicarse a la utilización del sistema de soporte hepático artificial. Exceptuando el ensayo clínico randomizado "HELIOS Study Group" cuyo diseño metodológico es robusto del punto de vista estadístico, las limitaciones del resto de los estudios están dadas por el escaso tamaño muestral, la falta de homogeneidad de los grupos de estudio, la no estratificación de los pacientes según su gravedad, y la inadecuada descripción de los resultados obtenidos.

Si bien aún resta mucho por definir en relación a las situaciones específicas en las cuales el beneficio de la aplicación de esta técnica es indiscutible, existe firme evidencia del impacto obtenido con la función detoxificadora de los sistemas de soporte hepático artificial. La indicación podría quedar reservada para aquellas situaciones clínicas o complicaciones que ocurren en el contexto de la injuria hepática aguda (o aguda sobre crónica) que libradas a su evolución natural determinan un pronóstico ominoso.

Debe considerarse como una terapia "puente" hasta el trasplante hepático o hasta la resolución espontánea del cuadro clínico, y por ende ser técnicas de aplicación limitada en el tiempo.

En nuestro medio la falta de disponibilidad de órganos para trasplantes de emergencia ha condicionado un pronóstico ominoso en casos de falla hepática fulminante, con una elevada mortalidad a la fecha en aquellos casos en los cuales no hubo reversibilidad espontánea, lo cual traduce la necesidad de contar con estos métodos de soporte hepático artificial, con el objetivo de sostener la función hepática hasta la resolución del caso (ya sea espontáneamente o con trasplante).

Bibliografía

- 1- Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006;44:521-526.
- 2- Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. Epidemiology of acute liver failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:66-73.
- 3- Rosa Diez G, Gadano A. Sistemas no biológicos de soporte hepático artificial: ¿en qué consisten y que rol ocupan en la actualidad? *Ac Gastro Latin* 2012;42-2:135-144.
- 4- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
- 5- Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*. 2002;22:5-13.
- 6- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-98.
- 7- Stravitz RT. Critical management decisions in patients with acute liver failure. *Chest*. 2008;134:1092-102.
- 8- Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:179-88.

- 9- Gill R, Sterling R. Acute Liver Failure. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:191-198.
- 10- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
- 11- Arora G, Keeffe EB. Management of chronic liver failure until liver transplantation. *Med Clin North Am.* 2008;92:839, ix-60,ix.
- 12- Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005;41:1179-97.
- 13- Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, Mookerjee RP, Davies NA, Hodges SJ, et al. Natural history of acute decompensation of cirrhosis: The basis of the definition, prognosis and pathophysiology of acute on chronic liver failure. *Hepatology.* 2006;44:371A.
- 14- Lafuente S, Bertran MJ, Escorsell A. Sistemas de soporte hepático artificial. Revisión de la bibliografía médica. *Med Clin (arc).* 2011;136(11):484-487.
- 15- Escorsell Mañosa A, Mas Ordeig A. Acute on chronic liver failure. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:126-134.
- 16- Palmes D, Qayumi A, Spiegel H. Liver bridging techniques in the treatment of acute liver failure. *J InvestSurg* 2000;13:299-311.
- 17- Phua J, Lee K. Liver support devices. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:208-215.
- 18- Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut* 2009;58:1690-1702.
- 19- Allen JW, Hassanein T, Bhatia SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology.* 2001; 34:447-55.
- 20- Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs.* 1993;17:809-13.
- 21- Rosa Diez G, Gadenio I. Reemplazo hepático extracorpóreo. En: Do Pico J, Greloni G, Giannasi S, Lammachia R, Rosa Diez G, Eds. *Nefrología crítica.* Buenos Aires: Ediciones Journal, 2009:512-519.
- 22- Phua J, Lee KH. Liver support devices. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:208-15.
- 23- Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology.* 1996;24:1446-51.
- 24- Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, et al. Fractionated plasma separation and adsorption system: A novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs.* 1999;23:81-6.
- 25- Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial.* 2006 Apr;10(2):132-137.
- 26- Rifai K, Tetta C, Ronco C. Prometheus: from legend to the real liver support therapy. *Int J Artif Organs* 2007;30:858-863.
- 27- Kramer L, Bauer E, Schenk P, Steininger R, Vigl M, Mallek R. Successful treatment of refractory cerebral edema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:599-603.
- 28- Horl WH. Hemodialysis membranes: Interleukins, biocompatibility, and middle molecules. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13: S62-71.
- 29- Krisper P, Stauber RE. Technology in sight: Artificial extracorporeal liver support: how does Prometheus compare with MARS? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:267-76.
- 30- Hassanein TI, Tofteng F, Brown Jr RS, McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46:1853-62.
- 31- Peszynski PKS, Peters E, Mitzner S, Stange J, Schmidt R. Albumin dialysis: Single pass vs. recirculation (MARS). *Liver.* 2002;134:40-2.
- 32- Atienza Merino G. Evaluación de los sistemas de soporte hepático extracorpóreo en el tratamiento de la insuficiencia hepática. Revisión sistemática. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(5):352-362.
- 33- Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, Hojskov M, Hansen BA, Larsen FS. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: A randomized controlled study. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2065-71.

- 34- 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:R108.
- 35- Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus: a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol*.2003;39:984-90.
- 36- 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;43:451-7.
- 37- 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;23:349-58.
- 38- 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. *BloodPurif*. 2005;23:298-302.
- 39- 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;38:209-11.
- 40- Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artif Organs*.2006;30: 276-284.
- 41- Rifai K, Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, et al. A prospective randomized controlled multicenter study of extracorporeal liver support by fractionated adsorption (Prometheus) in patients with acute-onchronic liver failure (HELIOS study). *Hepatology* 2010;52 (4S):333A.