

PROMETHEUS como puente a trasplante hepático en paciente con falla hepática crónica-agudizada.

Reporte de caso.

Raúl Contreras-Omaña, Stephania Girón-Sandoval, Miguel Francisco López-González, José Manuel Juárez-Soto, Emmanuel Sigfried Villalobos-Arreola y Manuel Alfredo Ortega-Sánchez.

Autor para correspondencia

Stephania Girón-Sandoval, Investigador adjunto.

Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología HGZMF No.1 IMSS, Pachuca, Hidalgo. Hospital Intermédica, Boulevard Luis Donaldo Colosio #212 6to. Piso, Fraccionamiento Arboledas de San Javier, Pachuca de Soto, Hidalgo. CP 42083. Teléfono: 771-683-20-39 Fax: 717166790 ext. 1015
Contacto al correo electrónico: dra_giron91@hotmail.com

Palabras clave: cirrosis hepática, falla hepática crónica agudizada, sistema de soporte hepático extracorpóreo, PROMETHEUS

Keywords: acute-on-chronic liver failure, cirrhosis, extracorporeal liver support system, PROMETHEUS



PROMETHEUS como puente a trasplante hepático en paciente con falla hepática crónica-agudizada: Reporte de caso.

Contreras-Omaña R^a, Girón-Sandoval S^b, López-González MF^c, Juárez-Soto JF^d, Villalobos -Arreola ES^e, Ortega-Sánchez MA^f.

Resumen

La falla hepática crónica agudizada, un síndrome causado por lesión hepática aguda en pacientes con cirrosis avanzada, está asociada con disfunción multiorgánica y altos niveles de mortalidad. Los sistemas de soporte hepático se han desarrollado en un intento de mejorar la supervivencia de los pacientes con falla hepática crónica agudizada, proporcionando un puente hasta la recuperación de la función del hígado o hasta el trasplante. Se presenta el caso de un paciente de 47 años de edad con diagnóstico de falla hepática crónica agudizada, secundaria a daño mixto por alcohol y acetaminofén. En las primeras horas de estancia hospitalaria desarrolló importante deterioro neurológico, falla renal y crisis convulsivas, sin respuesta al tratamiento médico, debido a lo cual se decidió utilizar el sistema de soporte hepático extracorpóreo tipo PROMETHEUS® (Fresenius, Medical Care AG, Bad Homburg, Alemania). El paciente recibió cuatro sesiones previas al trasplante hepático.

Palabras clave: cirrosis hepática, falla hepática crónica agudizada, sistema de soporte hepático extracorpóreo, PROMETHEUS.

PROMETHEUS as a bridge to liver transplantation in patient with acute-on-chronic liver failure: A case report

Abstract

Acute-on-chronic liver failure, a syndrome precipitated by acute liver injury in patients with advanced cirrhosis, is associated with multiorgan dysfunction and high rates of mortality. Liver support systems have been developed in an attempt to improve survival of patients with acute-on-chronic liver failure by providing a bridge until recovery of the native liver function or until transplantation. We present a case of a 47 year-old male with diagnosis of acute-on-chronic liver failure secondary to mixed damage (alcohol plus acetaminophen). Within the first hours in our center, he developed significant neurological impairment, renal failure and seizures, with no response to medical treatment. Therefore, we decided to use extracorporeal liver support system (PROMETHEUS®, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany). The patient received four sessions prior to liver transplantation.

Key words: PROMETHEUS, Acute-on-chronic liver failure, extracorporeal liver support system, cirrhosis.

- a. Jefe de la Clínica de Enfermedades Hepáticas Hospital Intermédica y Jefe del Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología. HGZMF No.1 IMSS, Pachuca, Hidalgo.
- b. Investigador adjunto. Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología HGZMF No.1 IMSS, Pachuca, Hidalgo.
- c. Coordinador en Jefe del Comité de Trasplantes. Hospital Intermédica, Pachuca, Hidalgo.
- d. Director Médico del Hospital Intermédica, Pachuca, Hidalgo.
- e. Médico Residente de Medicina Interna del Hospital General SSA, Pachuca, Hidalgo.
- f. Especialista en Medicina Crítica del Hospital Intermédica, Pachuca, Hidalgo.

Autor para correspondencia:

Girón-Sandoval Stephania. Centro de Investigación en Enfermedades Hepáticas y Gastroenterología HGZMF No.1 IMSS, Pachuca, Hidalgo
Hospital Intermédica, Boulevard Luis Donaldo Colosio #212 6to. Piso, Fraccionamiento Arboledas de San Javier, Pachuca de Soto, Hidalgo. CP 42083. Teléfono: 771-683-20-39 Fax: 717166790 ext. 1015.
Contacto al correo electrónico: dra_giron91@hotmail.com

Introducción

La falla hepática crónica agudizada (FHCA) es definida como el deterioro en la función hepática en un lapso corto, asociado con un evento desencadenante en pacientes con enfermedad hepática previa, compensada, y se caracteriza por ictericia, encefalopatía hepática y/o síndrome hepatorenal¹. El evento desencadenante (Tabla 1) puede elevar exponencialmente el daño hepático. Las causas de daño hepático agudo no virales, como las drogas, el alcohol, y la isquemia pueden resultar en FHCA en pacientes con hepatitis B, C o D crónica subyacente. El daño hepático inducido por fármacos puede ser más común en pacientes con enfermedad hepática crónica subyacente debido a alteraciones en la farmacocinética².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 10% de la población mundial padece falla hepática crónica. La insuficiencia hepática fulminante generalmente culmina en muerte dentro de las 96 horas sin trasplante. Esta patología afecta alrededor de cinco personas por millón en los países occidentales, es decir, aproximadamente 2.500 personas por año. El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz para los pacientes con falla aguda o fulminante. La escasez de donantes de hígado se ha traducido en una alta tasa de mortalidad en los pacientes en lista de espera para un donante adecuado. En las dos últimas décadas, la brecha de expansión entre el número de pacientes en lista de espera para trasplante y el número de trasplantes disponibles ha puesto de relieve la necesidad de nuevas maniobras en caso de emergencia.³

Cuando la terapia médica convencional no es suficiente para la mejoría del paciente, es necesario implementar otro tipo de estrategias en la espera de un órgano, éstas se basan en la ingeniería biomédica, tal es el caso de los Sistemas de Soporte Hepático Extracorpóreo (SSHE) que pretenden reemplazar funciones específicamente relacionadas con procesos de detoxificación de las bilirrubinas, la eliminación de aminoácidos aromáticos y el manejo de los productos de degradación del sistema de la coagulación. Los SSHE pueden ser artificiales (sin elementos biológicos) y bioartificiales (que contienen líneas celulares humanas o animales, generalmente hepatocitos cultivados). A diferencia de los primeros, que tienen como única función la desintoxicación del paciente, los



Figura 1. Equipo PROMETHEUS®. (Fotografía tomada por el Dr. Raúl Contreras Omaña).

SSHE bioartificiales adicionan algunas funciones de síntesis (proteínas plasmáticas y factores de coagulación)^{4,5}, como es el caso del sistema PROMETHEUS® (Figura 1) que consta de un equipo de diálisis al que se le añade un módulo para la separación fraccionada del plasma. El mecanismo básico es la plasmaféresis o filtración de la albúmina del paciente, seguida de la adsorción. El plasma sanguíneo y la albúmina detoxificada se devuelven al paciente, por lo que no se requiere albúmina externa.⁶

Presentación del caso

Paciente masculino de 47 años de edad, con antecedente de hepatopatía crónica post-etílica en fase de cirrosis Child-Pugh B, diagnosticada tres años atrás. Inició su padecimiento diez días previos a su ingreso, al consumir importantes cantidades de Paracetamol diariamente (aproximadamente 5gr/día), posterior a lo cual se presentó en nuestro centro hospitalario marcadamente icterico, con alteración en el ciclo sueño-vigilia, inquietud, temblor distal y fiebre no cuantificada. Durante las primeras horas de hospitalización presentó deterioro rápido en la función neurológica, aumentando la somnolencia y presentando crisis convulsivas, además de prolongación del INR a 2.4. Se diagnosticó falla hepática crónica agudizada secundaria a daño por acetaminofén con MELD de 34 puntos, y se inició manejo con cristaloides, N-acetilcisteína, pentoxifilina, hidrocortisona y medidas antiamoníaco.

Por la gravedad del cuadro, la importante colestasis, el MELD elevado, la encefalopatía y la falla renal se decidió empleo del SSHE tipo PROMETHEUS®, conectando al paciente la primera noche de su estancia hospitalaria (Figura 2), con flujos de 200ml/hr en una primera sesión de seis horas, logrando una mejoría en el estado neurológico a encefalopatía grado I, con descenso en las bilirrubinas totales de 13.3 mg/dl a 8.9 mg/dl; bilirrubina directa de 9.7 mg/dl a 6.3 mg/dl y disminución en cifras de AST de 345 UI/L a 286 UI/L.

El paciente ingresó a lista de espera de trasplante hepático,

Tabla 1. Factores desencadenantes de Falla Hepática Crónica agudizada (FHCA).

Agentes tóxicos directos	Hepatitis viral sobreañadida
	Ingesta de fármacos y otras sustancias hepatotóxicas
	Consumo excesivo de alcohol
	Trombosis venosa portal
Afección del hígado secundaria a acontecimiento no hepático	Trauma
	Cirugía
	Hemorragia por várices
	Infección bacteriana grave

Adaptado de: Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010 59: 1561-1569.

Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57:1336-1348.



Figura 2. Paciente conectado a Sistema de Soporte Hepático extracorpóreo tipo PROMETHEUS® (Fresenius, Medical Care AG, Bad Homburg, Alemania). (Fotografía tomada por el Dr. Raúl Contreras Omaña).

que se llevó a cabo 50 días después, durante los cuales se mantuvo hospitalizado y ameritó tres sesiones más con PROMETHEUS® (con un total de cuatro sesiones, aproximadamente una cada diez días) para resolución de colestasis progresiva y para evitar recaídas en encefalopatía que no respondía a medidas antiamonio habituales (lactulosa vía oral, metronidazol y L-Ornitina/L-Aspartato intravenosos), así como para mantener una adecuada función renal, presentando mejoría de todos los parámetros (respuestas en descenso), de manera similar a la primera sesión, efecto que en promedio se mantenía por los siguientes 4 a 5 días, antes de volver a presentar una elevación.

En todas las sesiones se mantuvo al paciente con monitorización continua de signos vitales y saturación de oxígeno, y se logró prevenir una descompensación hemodinámica, precargando al paciente con coloides y albúmina. Finalmente, el paciente pasó a cirugía de trasplante hepático ortotópico de donador cadavérico en el Hospital General de San Luis Potosí.

Discusión

La insuficiencia hepática aguda (IHA) llamada en ocasiones falla hepática aguda o insuficiencia hepática fulminante (IHF), se caracteriza por el desarrollo rápido de disfunción en la síntesis hepática asociada a coagulopatía grave (INR >1.5) y al desarrollo de encefalopatía hepática dentro de las primeras ocho semanas^{7,13} cuya clasificación fue propuesta en 1993 por el grupo médico del King's College, Hospital de Londres (Tabla 2) y su utilidad radica en

Tabla 2. Clasificación de Falla Hepática Aguda (FHA) según King's College, Hospital de Londres. Agudizada (FHCA).

Falla hepática hiperaguda	<7 días
Falla hepática aguda	8-28 días
Falla hepática subaguda	29-60 días

Retomado de: B Keeffe E. Insuficiencia hepática aguda. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70:56-62.

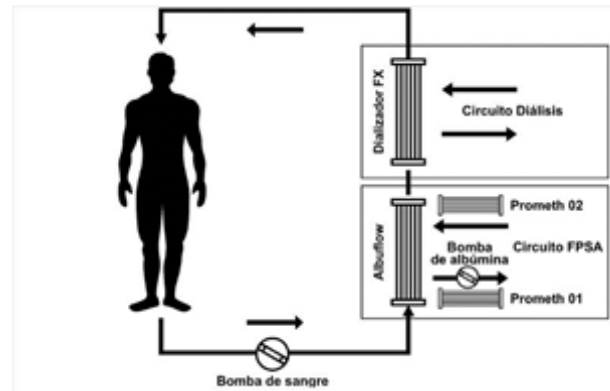


Figura 3. Esquema del Sistema PROMETHEUS®, combina una hemodiálisis convencional capaz de eliminar las sustancias hidrofílicas (dializador), junto a un circuito puesto en serie donde se realiza la fêresis (albuflow) de albúmina del paciente y la adsorción (Prometh 1 y 2) de las sustancias unidas a la misma, retornando posteriormente la albúmina libre al paciente.¹¹
Rosa Diez G, Gadano A. Sistemas no biológicos de soporte hepático artificial: ¿En qué consisten y qué rol ocupan en la actualidad?. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42:135-144.

distinguir a los pacientes con mejor pronóstico de aquellos con uno desalentador. Por su parte, la Falla Hepática Crónica Agudizada (FHCA), es una entidad que comprende un deterioro agudo de la función hepática en los pacientes con cirrosis, ya sea secundaria a lesión superpuesta de hígado o debida a factores extrahepáticos desencadenantes como infecciones que culminan en la disfunción de órganos diana. Aunque la fisiopatología exacta queda por esclarecer, se sabe que la inflamación no regulada es un factor principal. Un rasgo característico de FHCA es su rápida progresión y la necesidad de apoyos multiorgánicos, lo que se traduce en una alta mortalidad, de hasta 50-90%.^{8,14}

El trasplante hepático ortotópico (THO) es considerado el tratamiento de elección para esta entidad nosológica, pero la escasez de órganos disponibles y la alta mortalidad asociada han determinado la necesidad de buscar nuevos tipos de tratamiento, por ejemplo, los SSHE que se clasifican en: no biológicos y biológicos. Los primeros incluyen técnicas de aféresis, adsorción y distintas modalidades de diálisis (aisladas o combinadas), cuyo objetivo es extraer de la sangre o del plasma del paciente las sustancias tóxicas acumuladas. Los segundos agregan el uso de tejido hepático funcional (líneas celulares de hepatocitos, hígado de cerdo, etc.) sumando la función metabólica y reguladora del hígado a la función detoxificadora de los métodos no biológicos.

Las terapias de soporte hepático extracorpóreo no biológicos más usados en la actualidad son el sistema MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*) y el sistema PROMETHEUS®. El sistema MARS consiste en una vía de detoxificación que combina hemodiálisis convencional capaz de eliminar las sustancias hidrofílicas, y diálisis con albúmina para eliminar las sustancias unidas a esta proteína (hidrofóbicas)⁹. El circuito con albúmina permite entonces realizar una difusión facilitada (por presión oncótica) de las sustancias ligadas a esta última. El sistema PROMETHEUS® está formado por dos circuitos en serie (Figura 3). El primero de ellos consiste en el fraccionamiento selectivo de la albúmina del paciente a través de un filtro especial (filtro albuflow) con un punto de corte de 250 kDa^{10,15}. La albúmina separada (albuminoféresis) es entonces

depurada de las sustancias unidas a la misma de manera directa, a través de la adsorción realizada por dos cartuchos con resina específicos (Prometh 01 con resina neutra y Prometh 02 con resina de intercambio aniónico). Una vez detoxificada la albúmina del paciente retorna al circuito sanguíneo, cerrándose el primer circuito. La sangre del paciente ingresa entonces a un filtro de alto flujo (dializador FX) donde se realiza la hemodiálisis, eliminándose las sustancias hidrofílicas (segundo circuito). La ventaja de este sistema sobre el MARS es que se trata de un método de extracción directo ya que no requiere un circuito de albúmina exógena y si bien puede observarse un descenso leve de la albúmina plasmática del paciente al finalizar la diálisis, la reposición de la misma requiere menor dosis que la utilizada

por los sistemas de diálisis de albúmina.^{11,12}

Las técnicas de soporte hepático artificial son métodos que fueron ideados para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda con el objetivo de funcionar como “puente” al trasplante hepático o como tratamiento sustitutivo hasta la recuperación espontánea de la función hepática.

Declaración de intereses

No se recibió ningún financiamiento externo para el presente estudio.

El Dr. Raúl Contreras Omaña trabaja como Speaker para Bayer de México, y para Laboratorios MSD de México.

Referencias bibliográficas

1. Stadlbauer V, Davies N, Sen S. Artificial Liver Support Systems in the Management of Complications of Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:96-109.
2. Lok S.F.A. Impact of Acute Insults on the Natural History of Cirrhosis (“Acute-on-Chronic Liver Failure”) Viral Hepatitis. In: Garcia-Tsao G, Kamath P, editores. Cirrhosis: current challenges and future directions. 1ª, San Francisco, Ca. USA: AASLD; 2011: 81-87.
3. Carpentier B, Gautier A, Legallais C. Artificial and bioartificial liver devices: present and future. *Gut* 2009;58:1690-1702.
4. Hassanein T, Schade R, Hepbur I. Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Current Opinion in Critical Care* 2011; 17:195-203.
5. Cadena Ariza F, Carmona Serda LF, Quintero IF, cols. Sistemas de soporte hepático extracorpóreo. *Rev Colomb Anestesiol* 2011; 39:528-543.
6. Atienza Merino G. Evaluación de los sistemas de soporte hepático extracorpóreo en el tratamiento de la insuficiencia hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 352-362.
7. B Keeffe E. Insuficiencia hepática aguda. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70:56-62.
8. Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012; 57:1336-1348.
9. Tan HK. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33:329-335.
10. Karvellas JC, Gibney N, Kutsogiannis D, et al. Bench-to bedside review: Current evidence for extracorporeal albumin dialysis systems in liver failure. *Critical Care* 2007, 11:215.
11. Rosa Diez G, Gadano A. Sistemas no biológicos de soporte hepático artificial: ¿En qué consisten y qué rol ocupan en la actualidad?. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2012; 42:135-144.
12. Sen S, Williams R, Jalan R. Emergin Indications for Albumin Dialysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:468-475.
13. Polson J, Lee W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver. *HEPATOLOGY*, 2005;41:1179-1107.
14. Sentürk E, Esen F, Ozcan P. The Treatment of Acute Liver Failure with Fractionated Plasma Separation and Adsorption System: Experience in 85 Applications. *Journal of Clinical Apheresis* 2010;25:195-201.
15. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010 59: 1561-1569.