

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

EVALUACION DE LA EFICACIA DE UN PROTOCOLO TRANSFUSIONAL EN EL TRASPLANTE HEPATICO.

Doctorando: José Felipe Rodríguez Staff.

Directores:

Dr. José Antonio González Correa

Dr. José Pedro De la Cruz Cortés.

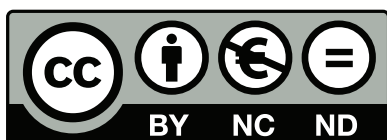
MÁLAGA 2014



**Publicaciones y
Divulgación Científica**

AUTOR: José Felipe Rodríguez Staff

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Pediatría

D. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ CORREA, Doctor en Medicina y Cirugía y **D. JOSÉ PEDRO DE LA CRUZ CORTÉS**, Doctor en Medicina y Cirugía, adscritos al Área de Farmacología del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN:

Que D. JOSÉ FELIPE RODRÍGUEZ STAFF ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada **Evaluación de la eficacia de un Protocolo Transfusional en el Trasplante Hepático**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que la suscriben revisado su Tesis y estando conformes para que sea juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Málaga a 6 de mayo de dos mil catorce.

J.A. González Correa

J.P. de la Cruz Cortés

**Universidad de Málaga,
Mayo 2014.**



A mis Padres

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar quiero agradecer al Dr Javier Yebes, coordinador de Anestesia del área de Trasplantes, por su gran profesionalidad, dedicación y entusiasmo, por compartir sus consejos, conocimientos y experiencia sin el cual sería imposible la realización de éste trabajo. Al Dr Correa, mi director de tesis, por su gran ayuda y dedicación que ha sido fundamental para realizar este trabajo. Al Dr Juan Carmona, Jefe de Servicio de Anestesia, por la oportunidad que me brindó para continuar en su equipo y confiar en mí.

A mis compañeros del equipo de Trasplante, Gonzalo, Jose María, Blanca, Joselu, Juanma, Antonio y Guille, por su complicidad y amistad. A todos ellos les debo su profesionalidad, compañerismo, buenos consejos y el haber compartido grandes momentos.

A las "Vivaldis", Rocío, Blanca, María del Mar, Alicia y Silvana, mis niñas, las mejores compañeras de trabajo y amigas que uno podría tener, gracias a ellas, el día a día se hace menos cuesta arriba y más llevadero. Espero seguir compartiendo grandes momentos, dentro y fuera del hospital, os quiero.

A Paqui y Bernardo, mis amigos de " toda la vida", por todos estos años de amistad y por ser cómplices de incontables momentos especiales de mi vida. Os admiro profundamente y siempre os tendré en mi corazón.

A Chema, por ser la piedra angular en mi vida para poder llevar a cabo éste proyecto. Por su apoyo incondicional, por ""aguantarme" y animarme en los malos momentos pero sobre todo por compartir conmigo los buenos, gracias por ser como eres.

A mi familia pero en especial a mis padres, por enseñarme los valores como el respeto, la responsabilidad, el compromiso y la integridad. Por enseñarme que el esfuerzo tiene su recompensa, y sin duda, gracias a ellos estoy donde estoy ahora.

INDICE:

1. INTRODUCCION:	21
1.1. EVOLUCION HISTORICA DEL THO.	23
1.2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL THO.	24
1.3. MOMENTO ADECUADO DEL THO.	26
1.4. TECNICA QUIRÚRGICA Y FASES DEL THO.	29
1.5. TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA Y TRASPLANTE HEPATICO:	32
1.5.1. FISILOGIA DE LA HEMOSTASIA.	32
- Generalidades.	32
- Hemostasia primaria.	32
- Hemostasia secundaria:	35
• Modelo clásico de la coagulación.	35
• Modelo celular de la coagulación	38
- Regulación de la coagulación.	40
- Fibrinolisis.	41
1.5.2. MONITORIZACION DE LA HEMOSTASIA.	42
- Pruebas convencionales.	42
- Tromboelastografía y tromboelastometría.	46
1.5.3. HEMOSTASIA EN EL PACIENTE CON HEPATOPATIA:	49
- Perfil hemostásico del paciente hepatópata.	49
- Hemostasia "rebalanceada" en el paciente hepatópata.	54
- Hemostasia durante el THO: sangrado y trombosis.	57
1.6. TRANSFUSION SANGUINEA Y TRASPLANTE THO.	60
1.6.1. HEMODERIVADOS. COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSION.	60
- Tipos de Hemoderivados.	61
- Riesgos de los Hemoderivados en el THO.	64
1.6.2. INDICACIONES DE TRANSFUSION EN EL THO.	69
- Guías transfusionales.	69
- Transfusión profiláctica en el THO.	71
- Transfusión masiva en el THO.	76
1.6.3. FACTORES PREDICTORES DE SANGRADO Y TRANSFUSION.	78
1.6.4. MEDIDAS PARA REDUCIR LA TRANSFUSION EN EL THO:	81
- Factores quirúrgicos.	81
- Recuperador de sangre intraoperatorio.	82

- Manejo Anestésico:	84
• Monitorización estrecha de la coagulación.	84
• Terapias restrictivas de volumen.	86
• Fármacos prohemostáticos.	87
<u>2. JUSTIFICACION.</u>	95
<u>3. OBJETIVOS:</u>	101
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.	103
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	103
<u>4. MATERIAL Y METODOS:</u>	105
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	107
4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.	107
4.3. SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. TAMAÑO MUESTRAL.	108
4.4. CONSIDERACIONES ETICAS	109
4.5. PROCEDIMIENTO:	109
4.5.1. MANEJO QUIRÚRGICO.	109
4.5.2. MANEJO ANESTÉSICO.	111
4.5.3.MANEJO TRANSFUSIONAL:	114
- Protocolo transfusional 2001 (actualización 2004).	115
- Protocolo transfusional 2010.	117
4.6. VARIABLES ESTUDIADAS.	119
4.7. METODOLOGIA ESTADISTICA.	125
<u>5. RESULTADOS:</u>	127
5.1. ANALISIS DESCRIPTVO DE AMBOS GRUPOS:	129
5.1.1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y ANTECEDENTES PERSONALES.	129
5.1.2. ETIOLOGÍA DE LA HEPATOPATÍA PARENQUIMATOSA.	130
5.1.3. SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA.	131
5.1.4. DATOS ANALÍTICOS PREOPERATORIOS.	134
5.1.5. TIEMPOS QUIRÚRGICOS Y DE ISQUEMIA.	134
5.1.6. CIFRAS INICIALES DE PVC.	136
5.2. OBJETIVO PRINCIPAL: ANALISIS DE LA ACTITUD TRANSFUSIONAL Y LOS RE- QUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES DE AMBOS GRUPOS:	137
5.2.1. REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES GLOBALES EN CADA GRUPO.	137

5.2.2. REQUERIMIENTO DESGLOSADO DE LOS DISTINTOS HEMODERIVADOS.	138
5.2.3. SANGRADO ESTIMADO.	140
5.2.4. REPOSICIÓN Y PÉRDIDAS DE FLUIDOS.	141
5.2.5. EMPLEO DE RECUPERADOR DE SANGRE Y FÁRMACOS PROHEMOSTÁTICOS.	141
5.2.6. EVOLUCIÓN DE LAS CIFRAS DE PVC Y HEMODINAMICA EN LAS DISTINTAS FASES DEL THO.	143
5.3. OBJETVOS SECUNDARIOS:	145
5.3.1. ANALISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN DURANTE LAS DISTINTAS FASES DEL THO EN AMBOS GRUPOS.	145
5.3.2. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD, ESTANCIA HOSPITALARIA Y COMPLICACIONES P.O EN AMBOS GRUPOS.	155
5.3.3 ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE TRANSFUSION DE AMBOS GRUPOS.	158
<u>6. DISCUSION.</u>	169
<u>7. CONCLUSIONES.</u>	187
<u>8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO. PROSPECTIVA.</u>	191
<u>9. BIBLIOGRAFIA.</u>	195
<u>10. ANEXOS:</u>	217
9.1. PROTOCOLO TRANSFUSIONAL 2001 (ACTUALIZACION 2004).	219
9.2. PROTOCOLO TRANFUSIONAL 2010.	223
9.3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.	227
9.4. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS.	231
9.5. ARTICULOS PUBLICADOS.	249

INDICE DE TABLAS:

TABLA 1: Indicaciones del THO.	24
TABLA 2: Contraindicaciones del THO.	25
TABLA 3: Factores de riesgo del THO.	25
TABLA 4: Escala de Child-Pugh-Turcotte.	27
TABLA 5: Escala MELD.	28
TABLA 6: Resumen del perfil hemostático de los pacientes cirróticos.	53
TABLA 7: Causas de sangrado en las distintas fases del THO.	59
TABLA 8: Causas de trombosis durante el THO.	59
TABLA 9: Características de los hemoderivados.	63
TABLA 10: Complicaciones de la transfusión de sangre.	64
TABLA 11: Criterios para la definición de TRALI.	66
TABLA 12: Efectos de la infección por CMV en pacientes sometidos a THO.	68
TABLA 13: Factores (%) para mantener estable: INR, TPTA y hemostasia "in vivo".	73
TABLA 14: Clasificación de la hemorragia aguda.	77
TABLA 15: Objetivos hemodinámicos y metabólicos durante el THO.	114
TABLA 16: Diferencias entre ambos protocolos transfusionales.	118
TABLA 17: Datos antropométricos.	129
TABLA 18: Enfermedades prevalentes y antecedentes de cirugía abdominal mayor.	130
TABLA 19: Distribución de la etiología de hepatopatía.	131
TABLA 20: Distribución de la puntuación Child.	132
TABLA 21: Media de la Puntuación Meld y Child.	132
TABLA 22: Complicaciones mayores de la cirrosis.	133
TABLA 23: Escalas MELD Y CHILD en pacientes con o sin hepatocarcinoma.	134
TABLA 24: Datos analíticos preoperatorios.	135
TABLA 25: Tiempos quirúrgicos y de isquemia.	136
TABLA 26: Cifras iniciales de PVC.	136
TABLA 27: Frecuencia transfusional global durante el THO.	137
TABLA 28: Volumen transfusional global durante el THO.	137
TABLA 29: Frecuencia transfusional de PFC, Concentrados de Plaquetas y Hematíes durante el THO.	140

TABLA 30: Volumen transfusional de PFC, Concentrados de Plaquetas y Hematíes durante el THO.	140
TABLA 31: Sangrado estimado durante el THO.	140
TABLA 32: Aportes y pérdidas de líquidos durante el THO.	141
TABLA 33: Volumen de sangre recuperada durante el THO.	142
TABLA 34: Empleo de recuperador y prohemostáticos durante el THO.	142
TABLA 35: Empleo de fibrinógeno según el volumen de PFC empleado	142
TABLA 36: Evolución de las cifras de PVC durante el THO en ambos grupos.	143
TABLA 37: Comparación de las cifras de PVC de ambos grupos en cada fase del THO.	144
TABLA 38: Evolución del recuento plaquetario y hemoglobina durante el THO.	146
TABLA 39: Comparación del recuento plaquetario y hemoglobina de ambos grupos en las distintas fases del THO.	147
TABLA 40: Evolución de los tiempos de coagulación durante el THO.	148
TABLA 41: Comparación de los tiempos de coagulación de ambos grupos en las distintas fases del THO.	149
TABLA 42: Evolución de los niveles de Fibrinógeno, FV y DD durante el THO.	151
TABLA 43: Comparación de los niveles de fibrinógeno, FV y DD de ambos grupos en las distintas fases del THO.	152
TABLA 44: Comparación de los niveles de Calcio iónico, Temperatura y pH en las distintas fases del THO.	154
TABLA 45: Mortalidad Postoperatoria en los 6 primeros meses del THO.	155
TABLA 46: Estancia UCI y Hospitalaria.	155
TABLA 47: Complicaciones P.O de sangrado y requerimientos transfusionales.	156
TABLA 48: Complicaciones P.O respiratorias, renales, infecciosas y del injerto.	157
TABLA 49: Factores de riesgo transfusionales preoperatorias. Variables cuantitativas. Grupo A.	160
TABLA 50: Factores de riesgo transfusionales preoperatorias. Variables cuantitativas. Grupo B.	161
TABLA 51: Factores de riesgo transfusionales preoperatorias. Variables cualitativas. Grupo A.	162
TABLA 52: Factores de riesgo transfusionales preoperatorias. Variables cualitativas. Grupo B.	162
TABLA 53: Factores humanos y riesgo transfusional.	163

TABLA 54: Factores de riesgo transfusionales intraoperatorios. Variables cuantitativas. Grupo A.	165
TABLA 55: Factores de riesgo transfusionales. Variables Cualitativas. Grupo A.	165
TABLA 56: Factores de riesgo transfusionales intraoperatorios. Variables cuantitativas. Grupo B.	166
TABLA 57: Factores de riesgo transfusionales intraoperatorios. Variables cualitativas. Grupo B.	166
TABLA 58: Análisis multivariante. Factores de riesgo de transfusión en el grupo A.	168
TABLA 59: Análisis multivariante. Factores de riesgo de transfusión en el grupo B.	168

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1: Técnica quirúrgica clásica.	30
Figura 2: Derivación veno-venosa.	30
Figura 3: Técnica quirúrgica "Piggy back".	31
Figura 4: Cascada de la coagulación.	37
Figura 5: Modelo celular de la coagulación.	39
Figura 6: Regulación de la coagulación.	40
Figura 7: Sistema fibrinolítico.	41
Figura 8: Trazado normal del TEG.	47
Figura 9: Diferentes patrones tromboelastográficos.	48
Figura 10: Hemostasia Balanceada en la cirrosis hepática.	56
Figura 11: Elevación del tPA durante las distintas fases del THO.	58
Figura 12: Distribución del sexo.	130
Figura 13: Distribución de la etiología de hepatopatía en ambos grupos.	131
Figura 14: Distribución de la puntuación Child en ambos grupos.	132
Figura 15: Requerimientos transfusionales globales.	138
Figura 16: Frecuencia transfusional desglosada según hemoderivado.	139
Figura 17: Volumen transfusional desglosada según hemoderivado.	139
Figura 18: Cifras de PVC en las distintas fases del THO.	143
Figura 19: Evolución del recuento plaquetario durante el THO.	145
Figura 20: Evolución de las cifras de Hemoglobina durante el THO.	146
Figura 21: Evolución de los tiempos de coagulación durante el THO.	150
Figura 22: Evolución de las cifras de Fibrinógeno en las distintas fases del THO.	153
Figura 23: Evolución de las cifras de FV en las distintas fases del THO.	153
Figura 24: Evolución de las cifras de DD en las distintas fases del THO.	153

ABREVIATURAS:

AAP: Antiagregantes plaquetarios.

AASLD: American Asociación for the Study of Liver Disease.

ASA: American Society of Anesthesia.

Alb: Albumina

ACV: Accidente cerebrovascular.

ATIII: Antitrombina III.

Ca²⁺: Calcio.

CBP: Cirrosis biliar primaria.

CBS: Cirrosis biliar secundaria.

CCP: Complejo de concentrado Protrombínico.

CID: coagulación intravascular diseminada.

CE: Colangitis esclerosante.

CH: Concentrados de hematies.

COX: Ciclooxygenasa.

Cr: Creatinina.

Dif: Diferencia

DD: Dímero D.

D.E: Desviación estándar.

dl: Decilitro.

EH: Encefalopatía Hepática

EACA: Acido epsilon aminocaproico.

EICH: Enfermedad Injerto contra huesped.

ECC: Ensayo clínico controlado

ECG: Electrocardiograma.

EPO: Eritropoyetina

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva.

EtCO₂: Carbónico telespiratorio.

Fib: Fibrinógeno

FV: Fctor 5.

FVII: Factor VII

FVIIr: Factor siete recombinante

FVIII: Factor VIII.

FIX: Factor IX.

FX:Factor X.

FXI: Factor XI.

FXII: Factor XII.

FXIII: Factor XIII.

FvW: Factor VonWillebrand.

GP: Glucoproteína

Hb: Hemoglobina.

HCC:Hepatocarcinoma.

HDA: Hemorragia Digestiva alta.

HFVVC: Hemofiltración veno-venosa continúa.

HTIC: Hipertensión intracraneal.

Hto: Hematocrito.

HTP: Hipertensión pulmonar.

INR: International ratio.

IC: Indice cardiaco.

Igb: Inmunoglobulina.

IR: Insuficiencia renal.

IRC: Insuficiencia renal crónica.

IV:Intravenoso.

KIU:Kallicrein inhibitor units.

K⁺: Potasio.

Kg: kilogramos.

L: Litro.

MCF: Maxima firmeza del coagulo.

MELD: Model for end stage liver disease.

mEq: Microequivalentes.

mg: Milligramos.

ml: Mililitros.

Na⁺: Sodio.

Neuroendocr: Neuroendocrino.

NO: Oxido nítrico.

OR: odds ratio.

PA: Presión arterial.

PAI: Inhibidor del activador del Plasminógeno.

PAM: Presión arterial media.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PAP: Presión arterial pulmonar.

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea.

PDF: Producto de degradación del fibrinógeno y fibrina.

PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Plq: Plaquetas.

PFC: Plasma fresco congelado.

POAP: Presión de enclavamiento.

PVC: Presión venosa central.

R.R: Riesgo relativo.

RX: Radiografía.

S.C: Superficie corporal.

sg: Segundo.

SHR: Síndrome Hepatorenal.

SNC: Sistema nervioso central.

SpO₂: Saturación periférica de Oxígeno.

SPR: Síndrome postreperfusión.

SSF: Suero salino fisiológico.

TA: Acido tranexámico

TAFI: Trombin activable fibrinolisis inhibitor.

TEG: Tromboelastografía.

TEP: Trombo-embolismo pulmonar.

TFPI: Tissue factor pathway inhibitor.

tPA: Activador del plasminógeno tisular.

SVm: Saturación venosa mixta.

TGF-beta: Factor de crecimiento transformante.

THO: Trasplante ortotópico de Hígado

TPTA: Tiempo parcial de la tromboplastina activada.

TT: Tiempo de trombina.

TVP: Trombosis venosa profunda

TxA₂: Tromboxano A₂.

Ud: Unidad.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Vit K: Vitamina K.

INTRODUCCION

1. INTRODUCCION:

1.1. EVOLUCION HISTORICA DEL THO:

El trasplante hepático ortotópico (THO) consiste en la extirpación de un hígado enfermo y su sustitución, en la misma localización anatómica por un hígado sano procedente de un donante de cadáver o vivo y constituye el tratamiento de elección actual para un gran número de enfermedades hepatobiliares agudas y crónicas.

El primer THO fue realizado por Tomas Startzl, en 1963, aunque los resultados de éste y los sucesivos trasplantes realizados a lo largo de las décadas 60 y 70 fueron poco favorables ¹. En las últimas décadas el número de pacientes trasplantados y los índices de supervivencia han aumentado progresivamente, debido al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, a la mejor selección de receptores y donantes, y al uso de antimicrobianos e inmunosupresores más efectivos. Anualmente se practican unos 5000 THO en Europa y 6000 en EEUU. En España se han practicado desde 1984-2010 17.000 THO. La indicación más importante es la Cirrosis hepática en casi un 60%, seguido de patología tumoral, patología colestásica y Fracaso hepático agudo.

En nuestro país el primer trasplante se realizó en 1984, por los Dres. Jaurrieta y actualmente se realizan en España más de 1.000 trasplantes de hígado al año. Actualmente, la supervivencia de los pacientes trasplantados está en torno al 80-90% al año y por encima del 70% a los 5 años. Además de la evidente mejoría en la supervivencia, el THO produce una importante mejoría en la calidad de vida de estos pacientes ²⁻⁴.

El programa de Trasplante Hepático del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, ha cumplido ya más de 14 años, y desde su puesta en marcha (14/3/97), se han realizado más de 600 trasplantes. Existe un protocolo, elaborado en 1996 y actualizado periódicamente, basándose en la experiencia positiva acumulada y en la máxima evidencia científica. Sirve como guía de referencia para todos los integrantes del equipo de THO, así como para todos los profesionales que atienden en algún momento a los pacientes trasplantados de hígado ^{5,6}.

1.2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL THO.

Las indicaciones (tabla 1) y contraindicaciones (tabla 2) del THO han variado en el tiempo de forma muy importante, debido principalmente a los hallazgos de nuevas opciones terapéuticas o adelantos en las técnicas quirúrgicas. Los pacientes deben cumplir las siguientes condiciones ⁵⁻⁷:

- No Tener enfermedad incurable y mortal a corto plazo.
- No tener contraindicación.
- Ser capaz de comprender y aceptar lo que representa el trasplante: El paciente debe aceptar las recomendaciones que se le indiquen así como tener un apoyo familiar y social suficiente para el buen control de su enfermedad tanto en el periodo de espera como en el pos trasplante.

Tabla 1: Indicaciones de THO.

<p>1. Enfermedad hepática crónica:</p> <p>A. <u>Colestásica:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CBP ▪ CBS ▪ CE ▪ Atresia de Vías Biliares ▪ Enfermedad de Caroli ▪ Sdmes Colestásis Familiar. <p>B. <u>Parenquimatosa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cirrosis viral. ▪ Cirrosis Alcohólica ▪ Cirrosis por Drogas ▪ Cirrosis Autoinmune ▪ Cirrosis Criptogenética <p>C. <u>Vascular:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enfermedad Venó-Oclusiva ▪ Síndrome de Budd-Chiari <p>D. <u>Fibrosis Hepática Congénita</u></p> <p>2. Enfermedades neoplásicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatocarcinoma ▪ Otras Neoplasias Hepáticas ▪ Colangiocarcinoma ▪ Metástasis neuroendocrinos 	<p>3. Fallo hepático agudo o subagudo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Por Virus (A, B, C, D,...) ▪ Drogas. ▪ Por Paracetamol. ▪ Enfermedad de Wilson. ▪ Síndrome de Reye ▪ Criptogenética <p>4. Enfermedades metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit de Alfa -1 Antitripsina ▪ Enfermedad de Wilson ▪ Hemocromatosis ▪ Protoporfiria ▪ Hiperlipoproteinemia ▪ Tirosinemia ▪ Sdme. de Cligger-Najjar tipo I ▪ Enzimopatías: ciclo de la Urea ▪ Aciduria Orgánica ▪ Hemofilia ▪ Galactosemia ▪ Colestasis Familiar ▪ Síndrome de Sanfilippo ▪ Deficiencias de factores de la coagulación.
---	---

Las **contraindicaciones absolutas** del THO (tabla 2), son aquellas situaciones clínicas que impiden técnicamente la realización del THO y/o disminuyen de forma importante la posibilidad de supervivencia o de recuperación funcional tras la práctica del mismo.

Tabla 2: Contraindicaciones del THO.

<p>1. Neoplasias malignas</p> <ul style="list-style-type: none">• Colangiocarcinoma• Angiosarcoma hepático• Metástasis extrahepáticas• Antecedentes recientes de neoplasia extrahepática <p>2. Infecciones</p> <ul style="list-style-type: none">• Infección activa grave• Enfermedad por VIH activa, no controlada <p>3. Enfermedad extrahepática</p> <ul style="list-style-type: none">• Enfermedades extrahepáticas graves o invalidantes, no reversibles• Síndrome hepatopulmonar grave• Hipertensión pulmonar grave• Edema cerebral incontrolable• Fallo multiorgánico <p>5. Problemas técnicos</p> <ul style="list-style-type: none">• Trombosis del eje esplenoportomesentérico.• Hipoplasia del eje esplenoportomesentérico. <p>6. Problemas sociales</p> <ul style="list-style-type: none">• Adicción activa a drogas o alcohol• Ausencia de apoyo sociofamiliar• Enfermedad mental grave
--

Hay una serie de **factores de riesgo** clínicos que van a aumentar la morbimortalidad postoperatoria de los pacientes que se someten a un THO (tabla 3). La suma de varios factores de riesgo puede llevar aparejada la contraindicación de practicar un THO, de forma absoluta o relativa, según sea mejorable en el tiempo o no.

Tabla 3: Factores de riesgo para el THO.

Edad superior a 60 años Fallo Hepático fulminante. Fallo Hepático subfulminante. DNA + VHB y ARN + VHC. Hepatocarcinoma. Retrasplante Diabetes Insulinodependiente Cirugía abdominal alta previa,	Obesidad Mórbida Grado C de Child-Pugh. Insuficiencia renal asociada. Encefalopatía Hepatica. Trombosis del Eje espleno-portal Trasplante Combinado riñon-higado. Enfermedad Cardiopulmonar Días de estancia UCI
--	---

1.3. MOMENTO ADECUADO PARA EL TRASPLANTE

La selección de los candidatos a trasplante hepático requiere un estudio exhaustivo de los distintos factores de riesgo. El momento del trasplante debe realizarse cuando la supervivencia esperable tras un eventual trasplante sea superior a la esperable si este no se realiza. La AASLD recomienda remitir para su evaluación como candidato a trasplante a un paciente con cirrosis que tenga evidencia de deterioro de la función hepática o bien que presenten descompensaciones graves o intratables. Para evaluar el momento del trasplante en la hepatopatía crónica parenquimatosa existen una serie de escalas que reflejan el deterioro de la función hepática con un carácter pronóstico y ciertas situaciones clínicas que priorizan la necesidad de un THO ^{5,6}.

A).ESCALAS DE SEVERIDAD DE DISFUNCION HEPATICA:

ESCALA CHILD-PUGH-TURCOTTE:

Fue diseñada para estratificar el riesgo quirúrgico del shunt porto-cava en pacientes cirróticos con sangrado de varices gastroesofágicas, pero ha adquirido en los últimos 15 años validez para el estudio pronóstico de la enfermedad hepática crónica, aunque no haya sido validado formalmente, pero dado su simplicidad y facilidad de uso, se ha expandido como escala de estratificación del riesgo de los pacientes antes del THO (tabla 4). La mortalidad esperable de

los pacientes con una clasificación de CPT ≥ 10 es de aproximadamente un tercio de los pacientes en el primer año. Mientras que los pacientes con una clasificación CPT 7-10 tienen un 80% de supervivencia a los 5 años y aquellos con una puntuación 5-6 tienen un 90 % de probabilidad de supervivencia a los 5 años sin THO ^{7,8}.

ESCALA MELD:

Se elaboró inicialmente para valorar el pronóstico a corto plazo de los pacientes sometidos a TYPSS. Entre los pacientes que se habían sometido a este procedimiento, la bilirrubina sérica, el INR, Creatinina sérica y el diagnóstico parecían ser los mejores predictores de supervivencia a los 3 meses de procedimiento. Mediante esta escala, los pacientes son asignados una puntuación numérica en una escala de 6 a 40, que equivale a una supervivencia del 90% al 7% a los 3 meses respectivamente (tabla 5). Estudios posteriores han demostrado su utilidad como herramienta para determinar el riesgo de grupos de pacientes con enfermedad hepática crónica. Una modificación de la escala MELD (tabla 5) se utiliza actualmente para predecir el riesgo de mortalidad en los tres meses posteriores y priorizar la lista de espera. A su vez ha resultado útil para predecir la mortalidad postoperatoria de los pacientes sometidos a THO. Se recomienda trasplante para valores de MELD de 15 a 35. ^{9,10}.

Tabla 4: Escala de Child-Pugh-Turcotte.

Ascitis	No	Tratada	Refractaria
Encefalopatía	No	I-II	II-IV
Albumina	>3,5	3,5-3	2,9-2
Bilirrubina	<2	2-3	3-10
Protrombina	>60%	60-50%	49-40%
CBP : Bilirrubina	1-4	4-10	>10
PUNTUACION	1	2	3
	Clase A (5-6)	Clase B (7-9)	Clase C (10-15)

Tabla 5: Escala MELD (Model for end liver disease).

MELD score =	0,957 x log Creatinina (mg/dl)
+	0,378 x log Bilirrubina (mg/dl)
+	1,120 x log (INR)
+	0,643
El resultado se multiplica por 10 y se redondea al número entero más próximo.	

B). COMPLICACIONES CLINICAS QUE PRIORIZAN EL THO:

El desarrollo de complicaciones mayores de la cirrosis como la ascitis, PBE, la HDA por varices esofágicas, un SHR o encefalopatía hepática tiene un importante impacto en el pronóstico del paciente con Cirrosis hepática. Se ha visto que aquellos enfermos que presentan una buena función del hígado y que por tanto tienen un Grado de Child-Pugh A (5-6), y que no han presentado episodios de complicaciones mayores presentan una posibilidad de supervivencia a los 5 años del 90%, porcentaje que baja de forma importante cuando se ha presentado algún episodio de complicación mayor. Los pacientes con cirrosis hepática deben referirse para el comité de trasplante cuando evidencian: desarrollo de disfunción hepática (CTP ≥ 7 o MELD ≥ 10) o cuando experimentan una complicación mayor (ascitis, PBE, sangrado por varices esofágica o encefalopatía hepática), que debe ser acelerado en caso de SHR tipo I. Entre otras complicaciones de la cirrosis que pueden condicionar la inclusión en la lista de trasplantes encontramos ^{6,11}:

- Hiponatremias mantenidas por debajo de 130 mEq/dl.
- Coagulopatías sin otro tratamiento posible.
- Prurito Intratable.
- Enfermedad ósea progresiva
- Fatiga y debilidad crónica y malnutrición severa.
- Hiperbilirrubinemias > 10mg/dl
- Neuropatía xantomatosa
- Hepatocarcinoma.
- Fracaso hepático subagudo.

1.4. TECNICA QUIRURGICA. FASES DEL THO.

La laparotomía más utilizada, y la preferida en nuestra unidad, es la sub-costal bilateral, excepcionalmente con prolongación vertical en la línea media, denominada incisión en Mercedes. La incisión se extiende desde la línea axilar media o posterior del lado derecho hasta el borde externo del músculo recto izquierdo. Alternativamente se puede emplear la incisión en J, aunque este tipo de incisión al igual que la de Mercedes pueden producir más hernias incisionales. Diferenciamos varias fases durante el procedimiento de THO, dos tiempos de Isquemia del injerto y varias técnicas quirúrgicas diferentes ¹².

FASES DEL THO:

- Estadio I Preanhepática o Hepatectomía: En ella se realiza la disección hepática; dura hasta que se realiza el clampaje de la vena porta, de la vena cava inferior suprahepática y la arteria hepática. En este momento se realiza la hepatectomía.
- Estadio II o Anhepática: Se inicia con la interrupción de la vascularización hepática y termina con la revascularización del órgano donante, la denominada reperfusión hepática.
- Estadio III o Neohepática: Se inicia con la reperfusión de las anastomosis hepáticas y finaliza cuando se completa la cirugía.

TIEMPOS DE ISQUEMIA:

- El tiempo de Isquemia fría comienza cuando el órgano es enfriado mediante una solución de perfusión fría tras la extracción y finaliza una vez que el tejido alcanza la temperatura fisiológica durante el proceso de implantación.
- El tiempo de Isquemia caliente comienza cuando el injerto hepático se coloca en el campo quirúrgico donante e inicia el recalentamiento, finalizando cuando se logra una anastomosis quirúrgica completa y la reperfusión del mismo.

TECNICA QUIRURGICA:

Destacamos dos técnicas principales, la denominada técnica clásica con extirpación del hígado enfermo conjuntamente con la cava inferior y la técnica piggyback que se caracteriza por la preservación de la vena cava inferior:

Técnica quirúrgica clásica:

La vena cava inferior es clampada a nivel infra y suprahepático para luego ser liberada y extirpada junto con el hígado enfermo. La ausencia del retorno venoso debido al clampaje de las venas cava inferior y porta pueden conllevar a deterioro hemodinámico, congestión del territorio esplácnico e insuficiencia renal (Figura 1). Puede asociarse una derivación veno-venosa por medio de una bomba centrífuga que deriva la de los territorios de la vena cava inferior y portal, para mandarla al territorio de la cava superior, generalmente una vena axilar (Figura 2), reduciendo la congestión de la circulación esplácnica, retroperitoneal y renal, mejorando la hemodinámica y reduciendo el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal y de pérdidas hemáticas ¹³.

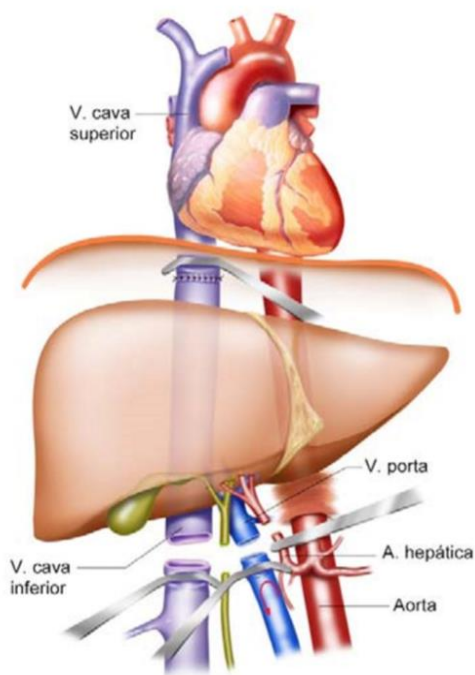


Figura 1: Técnica quirúrgica clásica

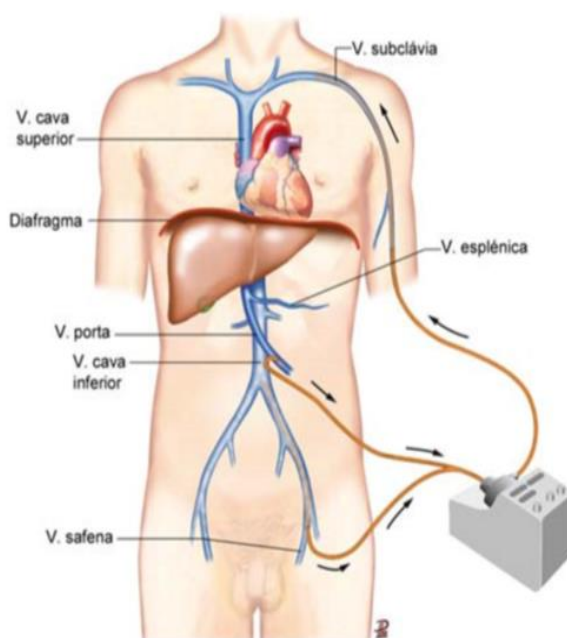


Figura 2: Derivación veno-venosa.

Técnica quirúrgica piggy back:

Consiste en la separación de la cava del hígado hasta dejar unido éste a la misma mediante las venas suprahepáticas. Para ello es preciso ligar múltiples colaterales retrohepáticas que conectan el hígado con la vena cava, manteniendo clampado de forma parcial el flujo en la cava, lo que implica un menor deterioro hemodinámico al facilitar el retorno del territorio inferior y renal (Figura 3). A su vez a esta técnica puede asociarse un shunt porto-cava temporal que se realiza una vez iniciada la fase anhepática, una vez completada la disección del pedículo hepático, se secciona la vena porta y se realiza una anastomosis término-lateral sobre la cara anterior de la cava infrahepática para derivar de forma transitoria la sangre desde el territorio portal a la cava, con el cual se reduce la congestión esplácnica y por tanto el desarrollo de edema intestinal que puede entorpecer el campo quirúrgico y mejorar la hemodinámica al mejorar la precarga por el retorno esplácnico, además de descongestionar al hígado facilitando su movilización¹³. Todas estas ventajas han hecho que la técnica piggyback con shunt porto cava-temporal sea la técnica empleada en nuestro centro.

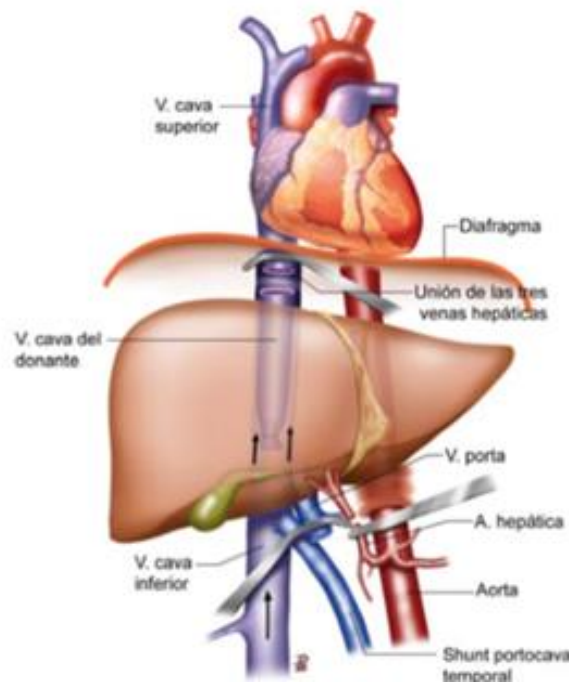


Figura 3: Técnica quirúrgica Piggy-Back.

1.5. HEMOSTASIA Y TRASPLANTE HEPATICO:

1.5.1. FISIOLOGIA DE LA HEMOSTASIA:

GENERALIDADES:

Es el fenómeno fisiológico que detiene el sangrado, un mecanismo de defensa que junto con la respuesta inflamatoria y de reparación ayuda a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular mediante una interacción compleja entre la sangre y la pared vascular. Por una parte está el sistema de la coagulación que junto con sus mecanismos de retroalimentación asegura la eficacia hemostática, y por otro lado, está el sistema fibrinolítico que actúa como regulador del sistema de la coagulación eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia. Ambos tienen mecanismos de seguridad: cada componente es inactivo y se tiene que activar, la mayoría de los componentes forman complejos con la superficie de las membranas que están localizados sólo en la región del vaso lesionado y, finalmente, existen los inhibidores del proceso para evitar una activación excesiva ¹⁴.

El estímulo que desencadenará la activación de la hemostasia es la lesión a nivel del endotelio vascular provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. La respuesta hemostática incluye varios procesos: la hemostasia primaria, donde se lleva a cabo fundamentalmente la interacción entre el endotelio y plaqueta; la hemostasia secundaria o coagulación donde participan los factores de coagulación que interaccionan sobre una superficie catalítica para formar una red de fibrina e integrar el coágulo sanguíneo ^{15, 16}.

HEMOSTASIA PRIMARIA:

Es el proceso de formación del tapón plaquetario o tapón hemostático primario y consta de dos fases ¹⁴⁻¹⁶:

A) Fase Vascular: Ante una lesión vascular, el estímulo del vaso afectado provoca una **vasoconstricción local refleja**, lo que reduce al instante la salida de sangre por la zona lesionada, mediado en parte a reflejos nerviosos locales (axónicos) y espinales, y también a la acción de ciertas aminas vasoactivas liberadas por la acción traumática, entre ellas la **serotonina**.

B) Fase Plaquetaria: Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre, con un diámetro de unas 2μ , forma discoide y anucleados. Se forman en la M.O a través de los megacariocitos mediante un proceso denominado trombopoyesis y se encuentran en número de 150.000 a 400.000 por mm^3 de sangre. Se estima que en un individuo sano, 42×10^9 plaquetas/L/día aproximadamente se renuevan de la circulación, con un tiempo promedio de supervivencia de 8 días, en el bazo, debido al enlentecimiento de la corriente sanguínea en las sinusoides esplénicos. Están compuestas por:

A).Una serie de receptores en su membrana plasmática:

- **GP I a- IIa** y también la **GP IV y GP VI**: participan en la adhesión plaquetaria (unión plaqueta-endotelio), en la unión de la plaqueta al colágeno de la matriz subendotelial.
- **GP Ib-IX-V**: participa en la adhesión plaquetaria (unión entre plaqueta y el endotelio) actuando como receptor del factor de von willebrand (sintetizado en endotelio vascular) y juega un papel importante en la activación de plaquetas por trombina.
- **GII b III a**: participa principalmente en la agregación plaquetaria (unión plaqueta-plaqueta), siendo el receptor para plaquetario para el fibrinógeno, FvW, fibronectina y vitronectina.

B).En su citoplasma presenta una serie de estructuras fundamentales:

- **Gránulos:** Gránulos a que contienen factor 4 plaquetario, FvW, fibrinógeno, fibronectina, FV, FVIII ,además de factores de crecimiento como PDGF y TGF-beta que han demostrado jugar un papel significativo en la regeneración del tejido conectivo y gránulos densos o sigma que contienen: Ca^{++} , ADP, ATP, serotonina, histamina y adrenalina.
- **Sistema contráctil:** conformado por moléculas de trombostenina A (actina símil) y trombostenina M (miosina símil), las proteínas más abundantes en la plaqueta. Participan en el cambio conformacional de la plaqueta, la emisión de pseudópodos y la retracción del coágulo.
- **Sistema tubular y canalicular:** muy desarrollado, sitio de síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. En este sistema se almacena Ca^{2+} .

Cuando se produce el daño vascular, las plaquetas toman contacto con la matriz subendotelial y a partir de este momento se produce el proceso conocido como reacción plaquetaria que consta de varias fases:

Adhesión plaquetaria:

Se refiere a la unión de la plaqueta con el colágeno tipo IV de la membrana basal, para ello requiere al FvW, que actúa como puente entre el colágeno y la glicoproteína GPIb plaquetaria.

Activación y secreción plaquetaria:

Cuando las plaquetas hacen contacto con el colágeno y el FvW, son activadas aunque éstas son activadas y reclutadas también por la trombina (formada con la ayuda del factor tisular) e inician un cambio conformacional, haciéndose más esféricas emitiendo pseudópodos en su superficie, tomando una forma estrellada. Favorecido por un aumento del Ca^{2+} intracelular, excretan el contenido de sus gránulos dentro de los sistemas canaliculares y a la sangre circundante. Además la activación plaquetaria inicia la vía del ácido araquidónico para producir TxA2 involucrado en la activación de otras plaquetas, al igual que la Trombina, procedente del sistema de coagulación.

Agregación plaquetaria:

Consiste en la adhesión de las plaquetas entre sí formando conglomerados. El receptor plaquetario más abundante implicado es la gp IIb/IIIa, un receptor para el fibrinógeno dependiente de Ca^{2+} , fibronectina, vitronectina y FvW. Existen varias vías que activan éste proceso:

- **Vía del ADP**, que puede venir de las mismas plaquetas o de otra fuente.
- **Trombina**, procedente de la cascada de coagulación.
- **Vía del Factor Activador de Plaquetas (PAF)**, procedente de las plaquetas, neutrófilos y macrófagos.
- **TxA2**, procedentes de la vía del Ácido Araquidónico, que por acción de la enzima COX se pueden formar Prostaciclina, que tienen un efecto antiagregante o TxA2 que tiene un efecto agregante plaquetario. A su vez por la acción de la enzima Lipoxigenasa se forman leucotrienos, con una actividad vasoconstrictora.

HEMOSTASIA SECUNDARIA:

La liberación de factores tisulares en el lugar de la lesión combinados con factores plaquetarios, activa el sistema de coagulación del plasma que culmina con la formación de trombina. La trombina cataliza la formación de fibrinógeno en fibrina y estimula el reclutamiento de más plaquetas. Se produce así la compactación del agregado plaquetario (tapón hemostático primario) por retracción plaquetaria y sellado por los depósitos de fibrina, quedando constituido el tapón hemostático secundario (hemostasia secundaria). En él se pueden encontrar eritrocitos y leucocitos que favorecen la agregación plaquetaria y contribuyen a la respuesta inflamatoria. Encontramos actualmente dos modelos, el modelo clásico de cascada de la coagulación y el nuevo modelo celular de la coagulación ^{17,18}.

A). MODELO CLASICO DE LA COAGULACION:

En la década de 1960, Mcfarley y Davies propusieron un modelo de coagulación que contemplaba una "cascada" enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación activa al siguiente, para favorecer la generación de la enzima activa de trombina. El modelo se dividió en dos vías que convergían en un punto común, la vía extrínseca y la vía intrínseca ^{17, 19}.

La vía extrínseca:

Comienza cuando la pared vascular o un tejido extravascular sufren un traumatismo y se produce mediante los tres pasos siguientes:

- Liberación de tromboplastina tisular: El tejido lesionado libera un complejo de varios factores, llamado tromboplastina tisular (Factor tisular); estos factores son fosfolípidos de las membranas de los tejidos dañados y un complejo lipoproteico que actúa como enzima proteolítica.
- Activación del factor X para formar factor X activado. El complejo lipoproteico de la tromboplastina tisular se combina con el factor VII de la coagulación y en presencia de los fosfolípidos de los tejidos dañados y de iones Ca^{2+} , actúa enzimáticamente sobre el factor X para dar factor X activado.
- Efecto del factor X activado para formar el activador de la protrombina. El factor X activado se combina inmediatamente con los fosfolípidos tisulares liberados, que forman parte de la tromboplastina tisular y con el factor V

para formar **el complejo llamado activador de la protrombina o protrombinasa**. A los pocos segundos, este escinde la protrombina para formar trombina y el proceso de coagulación prosigue como se ha descrito. El factor X activado es la proteasa que realmente produce la ruptura de la protrombina para dar trombina

La Vía intrínseca:

Comienza con un traumatismo de la propia sangre o con la exposición de la sangre al colágeno de la pared de un vaso sanguíneo lesionado. El proceso se produce mediante las siguientes reacciones:

- Activación del factor XII y liberación de fosfolípidos plaquetarios. Debido al traumatismo el factor XII se activa para formar una enzima proteolítica llamada factor XII activado. Simultáneamente, el traumatismo libera fosfolípidos plaquetarios que contienen una lipoproteína llamada factor III plaquetario, que interviene en las reacciones de coagulación posteriores.
- Activación del factor XI. El factor XII activado actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo. Este segundo paso de la vía intrínseca requiere la presencia de cininógeno de peso molecular elevado (HMW).
- Activación del factor IX por el factor XI activado. El factor XI activado actúa luego enzimáticamente sobre el factor IX para activarlo.
- Activación del factor X. El factor IX activado junto con el factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor III de las plaquetas dañadas, activan al factor X. Este paso de la vía intrínseca es igual que el último de la vía extrínseca, es decir, el factor X activado se combina con el factor V y con los fosfolípidos plaquetarios o tisulares para formar el **complejo activador de la protrombina o protrombinasa**.

La Vía común:

Ambas vías confluyen en la formación del complejo activador de la protrombina (FXa+Factor V+Ca²⁺ fosfolípidos plaquetarios/tisulares), que inicia la escisión de la protrombina para formar trombina, el cual genera fibrina a partir del fibrinógeno y a la activación del factor XIII, un factor estabilizador de la fibrina. En el proceso de estabilización de la fibrina, el fibrinógeno que posee un dominio E central, dos dominios D laterales y dos fibrinopéptidos, A y B, por acción de la trombina se liberan, dando lugar a monómeros solubles de fibrina. La unión en

paralelo de los dominios D y E de dos monómeros da lugar a la formación de dímeros de fibrina que se polimerizan mediante la unión entre sus dominios D, enlace estabilizada por el factor XIII.

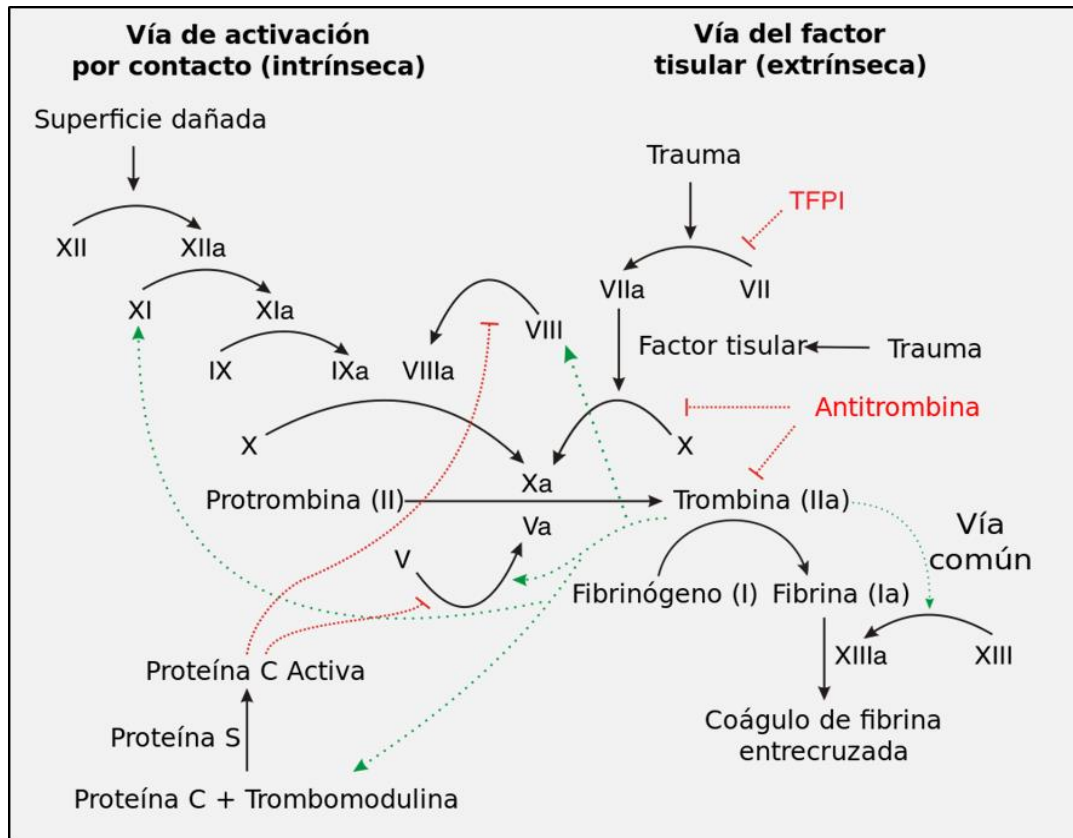


Figura 4: Cascada clásica de la coagulación.

Este modelo es de gran utilidad para comprender el mecanismo de formación del coágulo *in vitro*, sobre todo porque ayuda a entender el fundamento y la aplicación de las pruebas de laboratorio (TP y TPTA), pero no explica los mecanismos que se desarrollan realmente *in vivo*. No tiene en cuenta las interacciones que se producen entre las dos vías ni las interacciones de las proteínas con otras células que participan en la coagulación. Además, falla a la hora de explicar la ausencia de patología hemorrágica asociada al déficit de factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, cuando éstos eran los factores iniciadores de la vía intrínseca ^{18,19}.

B).MODELO CELULAR DE HEMOSTASIA:

El modelo celular desarrollado por Monroe y Hoffman en 2001 rompe el paradigma anterior de la cascada de coagulación y establece que el **complejo factor tisular-factor VII activado** (FT-FVIIa) en estrecha interacción con la superficie plaquetaria activa a los diferentes factores de coagulación para la generación de trombina. Este modelo contempla **una vía única** y la **focalización del proceso en las superficies celulares**. El aspecto más importante del modelo es considerar a las células como elementos esenciales en el proceso de formación del coágulo y demostrar que las superficies celulares poseen características especiales capaces de dirigir el proceso hemostático, produciéndose en tres etapas interrelacionadas que ocurren simultáneamente en diferentes superficies celulares ¹⁸⁻²⁰.

Fase 1 de iniciación:

El Factor tisular y el Factor VIIa son elementos esenciales en el inicio del proceso de hemostasia. El Factor VII circula en la sangre como molécula inactiva. El factor tisular no está en contacto con elementos de la sangre; la célula que alberga este receptor (fibroblasto, miocito, célula mononuclear, macrófago) se encuentra fuera del sistema vascular hasta que existe pérdida de la integridad del mismo. Durante el proceso hemostático que tiene lugar tras la lesión vascular, se produce el contacto de la sangre circulante con el subendotelio, lo que favorece la unión del FT con el Factor VII circulante y su posterior activación. El complejo FT/VIIa activa los factores IX y X. El factor Xa se combina en la superficie celular con el factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, que jugarán un papel importante en la activación de plaquetas y factor VIII durante la siguiente fase.

Fase de 2 de amplificación:

Esta segunda fase es dependiente de las plaquetas. Las pequeñas cantidades de trombina generadas, junto con calcio y fosfolípidos procedentes de las plaquetas, el endotelio vascular dañado y las células inflamatorias, activan los factores V, VIII, IX y aceleran la activación de las plaquetas. En la superficie plaquetaria se produce el ensamblaje de los complejos IXa/VIIIa para generar factor Xa.

Fase 3 de propagación:

Durante esta fase se generan grandes cantidades de factor Xa, que convierten la protrombina en trombina y, a expensas de ésta, el fibrinógeno en fibrina. Las plaquetas proporcionan la superficie para la generación de forma explosiva de grandes cantidades de trombina y fibrina, necesaria para una hemostasia efectiva. La trombina generada activaría, asimismo, al factor XIII o factor estabilizador de la fibrina, y a un inhibidor fibrinolítico (TAFI) necesarios para la formación de un coágulo de fibrina resistente a la lisis.

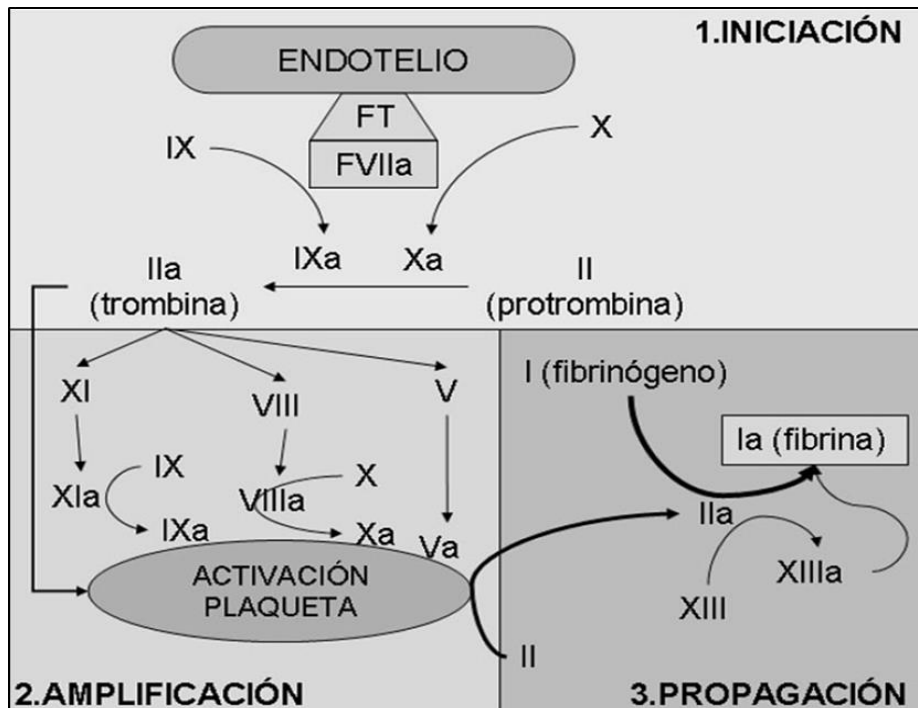


Figura 5: Modelo celular de la coagulación.

Según este modelo, la coagulación depende de la exposición del FT (subendotelial), que se pone en contacto en el lugar de la lesión con el factor VIIa y del ensamblaje de las reacciones de coagulación a nivel de superficies celulares, favoreciendo la formación de trombina a nivel local y la generación de un coágulo estable de fibrina, rompiendo con el paradigma del modelo anterior, según el cual, el papel de la célula era únicamente el de ofrecer una superficie portadora de fosfolípidos donde los complejos procoagulantes podrían ser armados ^{21,22}.

REGULACIÓN DEL SISTEMA DE COAGULACIÓN:

El sistema de la coagulación debe estar exquisitamente regulado para mantener la hemostasia, evitando la generación de excesivas cantidades de trombina (figura 6). Ello se lleva a cabo por acción de sistemas anticoagulantes naturales, presentes a nivel del endotelio vascular. **El TFPI** se une al complejo FT/FVII impidiendo la fase inicial de la coagulación. **La antitrombina III** inhibe directamente a la trombina mediante la formación de un complejo con este en la superficie endotelial y también puede inhibir otros factores de la coagulación como FIXa, FXa, FXIa y FXIIa, además, éste complejo se ve acelerado por la utilización de heparina. **La Proteína C** es una proteína vit K dependiente que se activa por la unión de la trombina generada en el sitio de la lesión vascular y la **trombomodulina**, receptor de la trombina situada en el endotelio vascular. La proteína C activada junto con su cofactor, **la proteína S**, también vit K dependiente, inactivan a los cofactores Va y VIIIa, y promueven la fibrinólisis inhibiendo el **PAI**. A su vez el complejo Trombina-Trombomodulina provoca la activación de un inhibidor de la fibrinólisis, **TAFI** ²³.

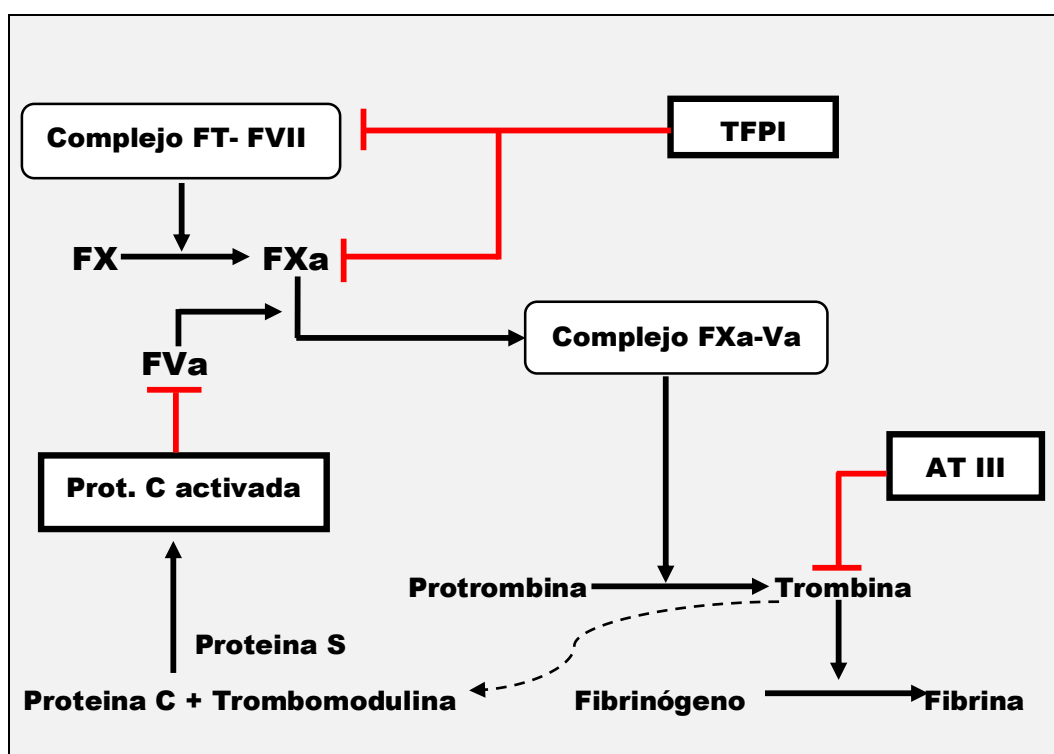


Figura 6: Regulación de la coagulación.

LA FIBRINOLISIS:

La fibrinólisis es el último proceso en el que se elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia con la finalidad de la reparación del vaso y el restablecimiento del flujo vascular (figura 7). Los principales activadores fisiológicos de la fibrinólisis son el activador tisular del plasminógeno (t-AP) y el activador urinario del plasminógeno (u-AP) que difunden desde las células endoteliales y convierten el plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina. La plasmina degrada el polímero de fibrina en pequeños fragmentos que son eliminados por el sistema de limpieza monocito-macrófago.

La alfa-2-antiplasmina ($\alpha 2$ AP), inhibidor de la plasmina y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 (PAI-1), principal inhibidor del t-PA, juegan un papel importante en la regulación de la fibrinólisis, y el complejo Trombina-Trombomodulina, además de activar a la Proteína C, provoca la activación de un inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI), que en su forma activa (TAFIa) es capaz de inhibir la activación del plasminógeno, eliminando los residuos de lisina presentes en la superficie de la fibrina, esenciales para la fijación y activación del plasminógeno ²⁴.

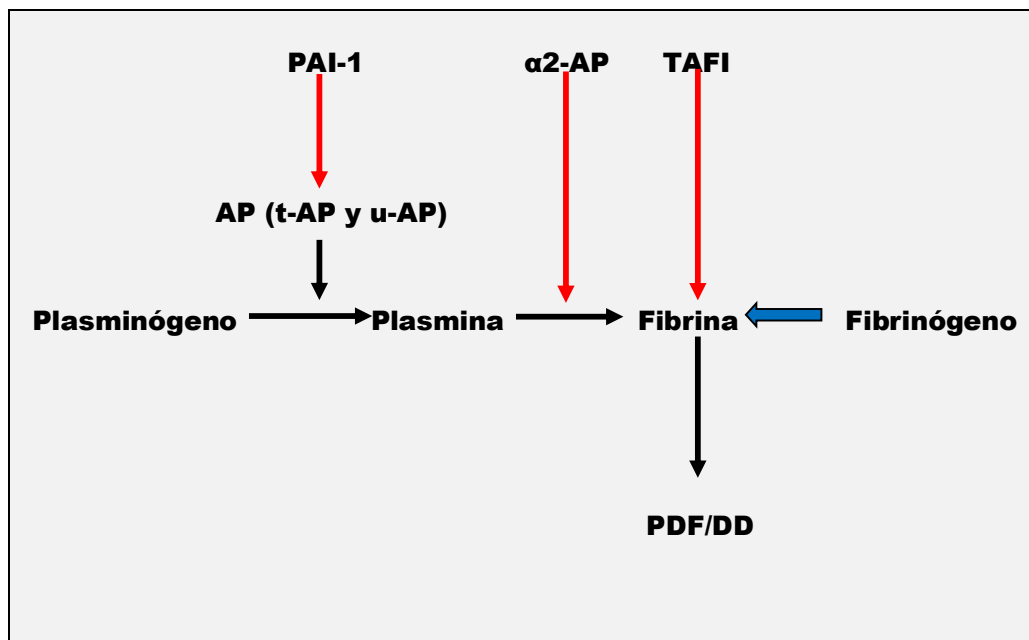


Figura 7: Sistema fibrinolítico

1.5.2. MONITORIZACION DE LA HEMOSTASIA:

A. PRUEBAS CONVENCIONALES:

Las pruebas convencionales más empleados en la práctica habitual están enfocados en evaluar la actividad plaquetaria (la hemostasia primaria), la hemostasia secundaria mediante la cuantificación de los niveles de factores de coagulación o los tiempos de coagulación, y la fibrinólisis ^{25,26}:

HEMOSTASIA PRIMARIA:

- Recuento de plaquetas: Un recuento de plaquetas por encima de 50.000/ μ L no ocasiona manifestaciones hemorrágicas importantes; incluso permite realizar cirugía mayor, excepto cirugía del polo posterior ocular y del SNC.
- Tiempo de hemorragia: Es el tiempo que tarda en cesar la hemorragia producida por una herida en la piel en condiciones normales (aproximadamente 2,5-10 min). Estima la integridad vascular y la formación del tapón plaquetario primario, que serían suficientes para detener una pequeña hemorragia de vasos superficiales. Puede alargarse por múltiples factores, incluyendo la realización inadecuada de la técnica, la fragilidad de la piel, la toma de fármacos AAP y la presencia de alteraciones cualitativas o cuantitativas de las plaquetas. Ante la dificultad para estandarizar el TH y su falta de especificidad, en la práctica clínica ha dejado de utilizarse.
- PFA: (Prueba de funcionalismo plaquetario): Mide el tiempo que tardan las plaquetas de la sangre total en formar un tapón que ocluya la apertura de una membrana recubierta de activadores de la agregación plaquetaria, como son el colágeno-epinefrina o el colágeno-ADP (tiempo de obturación). La PFA se prolonga en pacientes con déficits congénitos, como la tromboastenia de Glanzmann (por alteración de la glucoproteína IIb/IIIa) o el síndrome de Bernard-Soulier (por alteración de la glucoproteína Ib), o en pacientes con disfunción plaquetaria adquirida. Es muy útil para la monitorización de pacientes que toman ácido acetilsalicílico, que tienen alargado el tiempo de oclusión con colágeno-epinefrina y el tiempo de oclusión con colágeno-ADP normal.

HEMOSTASIA SECUNDARIA:

- Estudio de los niveles de factores de coagulación y de fibrinógeno: El método de Clauss es el método más utilizado para la cuantificación del fibrinógeno. En este método se supone que la concentración de fibrinógeno es directamente proporcional al tiempo de trombina del plasma diluido, y para su interpretación se prepara una curva de referencia con concentraciones de fibrinógeno conocidas enfrentadas a los tiempos de trombina. Los resultados de la concentración de fibrinógeno de cada paciente son sacados de la curva de referencia mediante el uso de los respectivos tiempos de coagulación. En general, el intervalo de referencia para la concentración de fibrinógeno es de 150-350 mg/dL.

- Tiempos de coagulación:
 - **Tiempo de protrombina:** Este test se realiza añadiendo tromboplastina que contiene factor tisular (recombinante o derivado de un extracto cerebral, placentario o pulmonar) y calcio al extracto de plasma (obtenido tras separación de los componentes sanguíneos mediante centrifugación). Valora la vía extrínseca y es sensible a los factores II, V, VII y X. Se expresa en actividad (porcentaje) o INR (international normalized ratio) que mide TP paciente/ TP control, corrigiendo éste último las diferencias que existen en cuanto a la potencia de la tromboplastina, que varía en función de su origen. Para ello existe una escala ISI (international sensitivity index) que mide la reactividad de cada compuesto de tromboplastina a reducciones en los niveles de factores Vit K dependientes. El valor normal es en INR de 1- 1,2 y en actividad de 75-100%. El TP está prolongado en deficiencias (30%) de factores VII, X, V, II y de fibrinógeno <100 mg/ dl. Un TP > a 1,6-1,7 se correlaciona con el déficit de factores de coagulación. Esta prueba se utiliza para el control del tratamiento con cumarínicos (Acenocumarol y Warfarina).

 - **Tiempo de tromboplastina parcial activado:** Se realiza añadiendo un factor activador de superficie como la kaolina, sílice o celulosa, tromboplastina parcial al plasma citratado (obtenido por centrifugación y adición

de citrato que secuestra el Ca^{2+} y detiene la coagulación). Posteriormente se añade Ca^{2+} (para revertir el efecto del citrato) y se mide el tiempo en que se forma el coagulo. Se conoce como *tromboplastina parcial* porque consiste sólo en administrar fosfolípidos en ausencia de factor tisular. Valora la vía intrínseca, detectando deficiencia de todos los factores excepto el VII y XIII así como la presencia de anticoagulantes circulantes. El tiempo normal está entre 20-40 sg. Su acortamiento no tiene relevancia clínica, en cambio su alargamiento puede indicar:

- *Déficit de factores*: Niveles inferiores a 20-40% alargan el TTPa.
 - *Presencia de heparina*: se emplea para el control del tratamiento con Heparina.
 - *Anticuerpos anti fosfolípido*.
- **Tiempo de trombina (TT)**: Mide el paso final de la coagulación, la conversión de fibrinógeno en fibrina. Para ello se recalcifica el plasma citrado, y supone el tiempo que tarda en coagular al añadir trombina, humana o bovina. Está prolongado en:
- Hipofibrinoginemia y disfibrinoginemia
 - En pacientes presencia de elevados PDF.
 - En presencia de heparina.
 - En presencia de inhibidores de la fibrina (antitrombinas).
- **Tiempo de reptilase**: La reptilasa es una enzima similar a la trombina que se encuentra en el veneno de algunas serpientes. Es similar al uso del TT en medir la conversión de fibrinógeno en fibrina, alargándose este tiempo en caso de hipofibrinoginemia y disfibrinoginemia, pero es resistente a la heparina por lo que un alargamiento del TT pero no del tiempo de reptilase indicaría la presencia de heparina. Actualmente no se realiza de forma rutinaria durante el THO en nuestro centro hospitalario al menos que exista un sangrado incoercible tras la reperusión.
- **Tiempo de coagulación activada**: Es un análisis rápido que se realiza con sangre completa donde se añade un activador como la caolina y se mide el tiempo que tarda en formarse el coagulo. Se realiza para valorar la respuesta a elevadas dosis de heparina, sobre todo durante el bypass cardiaco y por tanto tiene mucha utilidad durante el THO.

SISTEMA FIBRINOLITICO:

Se pueden realizar estudios de los niveles de factores específicos de la fibrinólisis y pruebas globales de la fibrinólisis entre los cuales tenemos:

- **Tiempo de lisis de euglobinas (TLE):**

La dilución del plasma citratado en un medio ácido favorece la precipitación de la fracción euglobínica del plasma que tiene casi la totalidad del fibrinógeno, del plasminógeno y de los activadores del plasminógeno pero no tiene inhibidores de la fibrinólisis. A esta fracción euglobínica se añade trombina, favoreciendo la formación de fibrina, que posteriormente se degradará por la fibrinólisis, siendo el tiempo necesario para ello de 90 a 240 minutos. Su acortamiento es característico de un estado hiperfibrinolítico.

- **Productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina (PDF).**

La acción de la plasmina sobre el fibrinógeno y la fibrina provoca una serie de fragmentos que circulan en el plasma del paciente y aglutinan partículas de látex recubiertas con anticuerpos antifibrina. Es un marcador importante de fibrinólisis aumentada, pero no delimita entre un proceso secundario a la generación incrementada de trombina y un proceso primario. Es de utilidad para el diagnóstico de una coagulación intravascular diseminada (CID) y también para diagnosticar procesos trombóticos agudos.

- **Dímero D:**

Es un producto de degradación de la fibrina estabilizada (no del fibrinógeno). Se mide, de forma semicuantitativa o cuantitativa, mediante diferentes inmunoensayos (ELISA, inmunoaglutinación con látex). La presencia de D-D es indicativa, en primer lugar, de trombosis y en segundo lugar, de fibrinólisis incrementada. Se considera positivo a partir de valores de 500ng/mL, constituyendo una prueba muy sensible para el diagnóstico de enfermedades trombóticas como el TEP, TVP y CID, pero con una baja especificidad puesto que existen múltiples situaciones fisiopatológicas que cursan con elevación del DD como enfermedades malignas, procesos inflamatorios, IAM, inmovilización prolongada, cirugía, cirrosis hepática, edad avanzada, embarazo y hematomas traumáticos.

B). TROMBOESLASTOMETRIA Y TROMBOELASTOGRAFIA:

La tromboelastometría y el tromboelastografía son métodos que valoran la dinámica de la elasticidad del coágulo en cuanto a su formación, maduración, retracción y lisis ya que examinan la coagulación en sangre fresca valorando así la interacción de todos los componentes de la coagulación, mientras que los tiempos de coagulación únicamente reflejan la fase de generación de trombina en el Plasma y no valoran los efectos de los diferentes elementos celulares y humorales (temperatura, pH, calcemia) que intervienen en la coagulación, además, tampoco miden la calidad de los factores de coagulación ²⁷.

Actualmente existen comercializados dos dispositivos: El tromboelastógrafo o TEG (Haemonetics Corp.) y el tromboelastometro (ROTEM). Ambos dispositivos tienen un principio de funcionamiento similar, basado en la medición de los cambios en la elasticidad-viscosidad del coágulo en formación. La muestra de sangre se deposita en una cubeta junto con los diversos reactivos y se sumerge en ella un cilindro. En el caso de la tromboelastografía (TEG), el cilindro está suspendido libremente, de forma que puede detectar los cambios de viscosidad de la sangre que transmite el movimiento de la cubeta, que gira a derecha e izquierda $4,75^\circ$ sobre su eje longitudinal. Los parámetros que se miden son similares en ambos dispositivos (figura 3) aunque se diferencian en la nomenclatura) obteniéndose un determinado trazado y una serie de valores en función de la alteración de la coagulación que exista (figura 4) ^{27,28}:

- **Tiempo R o Tiempo de reacción (minutos) en el TEG o tiempo de coagulación en el ROTEM (CT)** es el tiempo desde el comienzo de la medición hasta el inicio del coágulo. Es la línea recta que aparece en la gráfica hasta que ésta empieza a ensancharse y alcanza 2 mm de amplitud. Proporciona información sobre la velocidad de formación de fibrina y está influido por los factores plasmáticos de la coagulación o la existencia de anticoagulantes circulantes.
- **Tiempo K en el TEG o Tiempo de formación del coagulo (CFT) en el ROTEM:** Es el tiempo desde que la gráfica mide 2 mm de anchura hasta que alcanza una anchura (firmeza) de 20 mm. Se trata de un parámetro inespecífico, ya

que está influido por factores de la coagulación, los anticoagulantes y la polimerización de la fibrina.

- **Angulo α° :** Es el ángulo que forma el brazo de R y la pendiente de K. Refleja la velocidad de formación del coágulo lo cual hace que se aumente su grado de apertura; se aumenta en casos de hiperagregabilidad plaquetaria e hiperfibrinogemia, se disminuye en casos de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.
- **Máxima amplitud de la curva (MA) en el TEG y Máxima firmeza del coágulo (MCF) en el ROTEM.** Se mide en mm. Se trata de uno de los parámetros más importantes, puesto que proporciona información sobre la máxima firmeza/estabilización del coágulo. En definitiva, valora el fibrinógeno, las plaquetas y el factor XIII. En caso de que se utilicen test que inactiven las plaquetas, discriminan entre la contribución de las plaquetas y la del fibrinógeno a la firmeza del coágulo.
- **Lisis del coagulo: Máxima lisis del coagulo (ML) en el ROTEM:** Es la reducción de la firmeza del coágulo después de la MCF en relación con el tiempo. Es un porcentaje de reducción respecto a la MCF. El coágulo es estable si la ML <15% y se considera que comienza a haber fibrinólisis si la ML es >15%. **En el TEG lo evalúan el LY30 y LY60,** que miden el porcentaje de lisis producido al cabo de 30 y 60 minutos de alcanzar la MA. El LY30 es patológico cuando se sitúa por encima del 7,5.

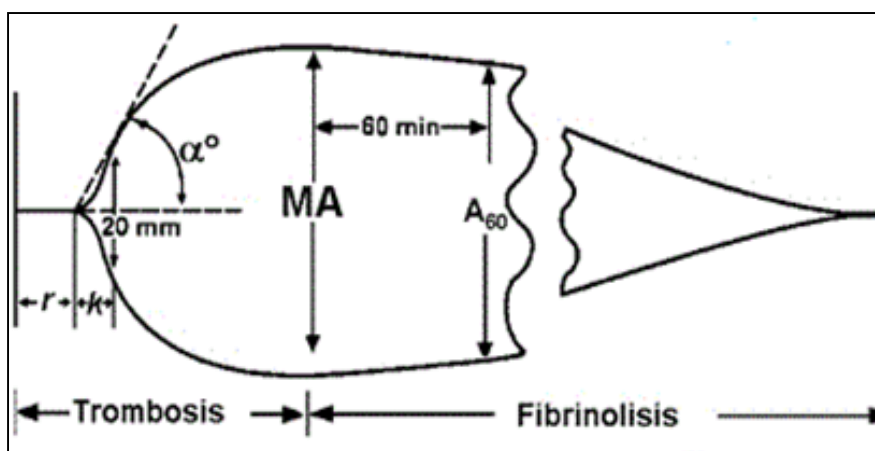


Figura 8: Trazado normal del TEG.

Se pueden realizar distintas pruebas dependiendo del reactivo que se le añada a la prueba, para así determinar que parte de la hemostasia se encuentra alterada. En el TEG las pruebas que pueden realizarse son ²⁹:

- **CAOLÍN.** Test global activado por caolin. Mide la activación de la coagulación, la consolidación del coagulo y la posterior fibrinólisis.
- **HEPARINASA.** Mide si existe efecto de heparina comparándolo con el test de caolin normal.
- **FIBRINÓGENO FUNCIONAL (FF).** Se añade a la muestra factor tisular para la activación por vía extrínseca e inhibidor para discriminar la función del fibrinógeno y diferenciarla de la de las plaquetas. Para ello se compara la máxima amplitud en un test sin inhibidor plaquetario (como el test de caolín).
- **RAPID TEG.** Acelera el proceso de coagulación mediante la estimulación simultánea de las vías de coagulación intrínseca y extrínseca a partir de la adición a la muestra sanguínea de factor tisular, caolín y fosfolípidos.
- **PLATELET MAPPING.** Test que permite monitorizar el tratamiento antiagregante plaquetario con fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción. Activa las plaquetas mediante la adición de difosfato de adenosina (ADP) o ácido araquidónico.

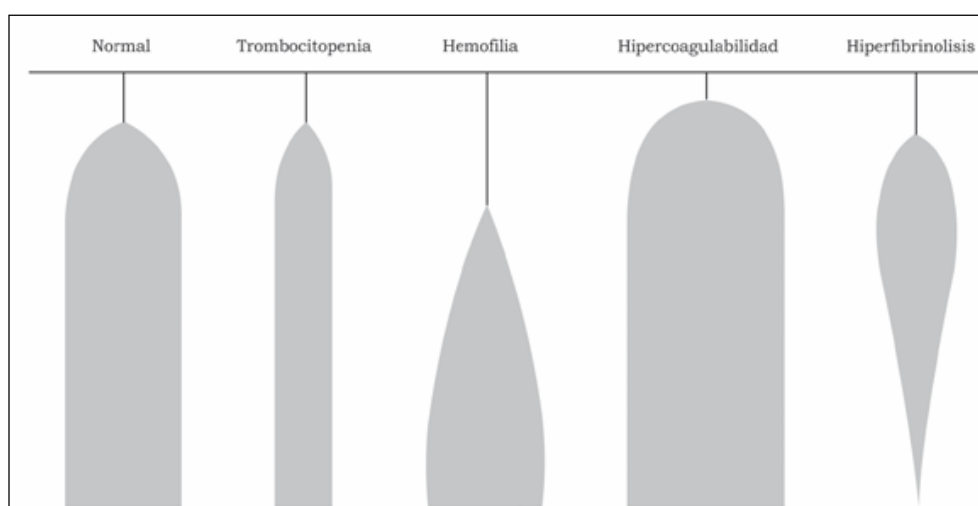


Figura 9: Diferentes patrones tromboelastográficos.

1.5.3. HEMOSTASIA EN EL PACIENTE HEPATOPATA:

El sangrado masivo ha sido una de las principales problemas desde que se inició el trasplante hepático en humanos, y a pesar de que la mejor comprensión de las alteraciones de la coagulación, así como la aparición de mejores técnicas quirúrgicas y anestésicas, han reducido los requerimientos transfusionales, aún hoy día se requieren cantidades significativas de hemoderivados y reservas en los bancos de sangre para llevar a un paciente a este tipo de procedimiento.

El hígado juega un papel en el sistema hemostático al sintetizar la mayoría de los factores de la coagulación y de las proteínas fibrinolíticas. A su vez sintetiza Trombopoyetina el cual regula la producción plaquetaria en la M.O. Consecuentemente, el daño hepático suele tener un profundo impacto en el sistema hemostático. Las coagulopatías que acontecen durante el trasplante hepático, pueden ser de dos tipos: alteraciones hemostáticas de base, propias de la hepatopatía terminal y alteraciones hemostáticas que se producen propiamente durante la cirugía ³⁰.

1.5.3.A) PERFIL HEMOSTÁSICO DEL PACIENTE HEPATÓPATA CRONICO:

El perfil hemostático de los pacientes con Insuficiencia hepática incluye típicamente trombocitopenia, niveles plasmáticos reducidos de factores de coagulación y sus inhibidores, y elevados niveles plasmáticos de factor VIII y FVW. A su vez, puede haber cierto grado de disfunción plaquetaria asociada, aunque su relevancia sigue en debate ³⁰⁻³³.

ANEMIA:

La anemia es frecuente y de etiología multifactorial, debido principalmente a la desnutrición, enfermedad renal asociada y sangrado crónico especialmente por varices esofágicas.

FACTORES DE COAGULACION:

Existen múltiples alteraciones de los factores de coagulación en los pacientes cirróticos:

- En el hígado se sintetizan los factores de coagulación II, V, VII, IX, X, XI y XII. El número y grado de descenso de factores de coagulación es paralelo al grado de severidad de la enfermedad hepática. Los más sensibles al daño hepatocelular son los factores vitamina K dependientes, II, VII, IX y X, posiblemente por su corta vida media. El factor VII es el primero en afectarse dado su vida media corta de 6 hrs. El factor VIII es sintetizado principalmente por las células sinusoidales epiteliales hepáticas pero también extrahepáticas y el factor de VW se sintetiza en el endotelio vascular. El factor VIII, al igual que el FvW se puede encontrar elevado en la cirrosis hepática y en el FHA.
- La vitamina K es un cofactor necesario para la producción de los factores II, VII, IX y X. En la colestasis existe déficit de absorción de la misma y puede resolverse administrando Vit K de forma parenteral, a diferencia de la enfermedad hepática parenquimatosa, donde existe un déficit en la síntesis de factores. Un 25% de los pacientes con FHA tienen un déficit subclínico de Vit K que mejora tras su administración. La mutación del gen de la protrombina (G20210A) es la causa trombofílica más importante de trombosis portal sin cirrosis. En contraste, la mutación del Factor V de Leiden es un desorden trombofílico comúnmente asociado a trombosis venosa hepática.
- El FvW se encuentra elevado en pacientes con FHA, debido a un incremento en la síntesis como reactante de fase aguda en respuesta a un daño tisular y también por disfunción endotelial secundario a endotoxemia. En la cirrosis, el estrés endotelial en relación con la hipertensión portal puede contribuir a unos elevados niveles de FvW vía un estímulo por liberación de NO.
- El Fibrinógeno es una reactante de fase aguda y suele mantenerse en niveles normales o altos excepto en la enfermedad hepática terminal. Los niveles normales o elevados de fibrinógeno encontrados en pacientes con hepatopatía crónica parenquimatosa, colestásica y hepatocarcinoma hepatocelular no resultan en un incremento en la formación de coágulos, al presentar una disfibrinoginemia, fibrinógeno disfuncionante, por una alteración en la síntesis de las cadenas alpha y un contenido elevado de ácido sialico.

PLAQUETAS:

Alteraciones tanto en el número como en la función plaquetaria son comunes en la enfermedad hepática:

Trombopenia multifactorial: 1/3 de los enfermos con enfermedad hepática avanzada. No parece asociarse con un mayor riesgo de sangrado por varices esofágicas ni por otras localizaciones. La causa más importante se debe a la esplenomegalia congestiva, y consecuente secuestro plaquetario en el bazo, que acompaña a la hipertensión portal (trombopenia periférica), aunque la esplenectomía está generalmente contraindicada en pacientes cirróticos, dado la elevada tasa de mortalidad y riesgo de trombosis portal secundaria que puede conllevar a sangrado por varices esófago-gástricas y dificultar la cirugía en un subsiguiente trasplante hepático. La embolización esplénica y la realización de un TIPS puede en cambio mejorar significativamente el recuento plaquetario. Entre otras causas de trombopenia encontramos:

- Descenso de la producción de Trombopoyetina que regula la producción plaquetaria en la Médula ósea.
- Mielosupresión: puede asociarse en la hepatopatía alcohólica, con déficit de Ácido fólico, infección por VHC o infecciones virales agudas.
- Anticuerpos anti GPIIb-IIIa y GPIb/I: Estos mecanismos autoinmunes pueden aparecer en la CE, CBP y cirrosis por VHC y VHB.

Trombopatía: en la hepatopatía terminal puede haber alteraciones funcionales de las plaquetas, sobre todo de la agregación plaquetaria, donde la respuesta a la ADP, Acido Araquidónico, colágeno y la trombina es infranormal posiblemente debido a un mecanismo defectuoso de transducción de la señal. También se han señalado otros defectos que influyen en la agregación plaquetaria como la existencia en la membrana de ácido araquidónico anómalo y factores plasmáticos anómalos.

Hiperactividad plaquetaria: esto se debe a la existencia de niveles plasmáticos bajos de la proteasas ADAM 13 (síntesis hepática), que en condiciones normales regula y reduce la adhesividad del FvW a la superficie de la plaqueta. Este me-

canismo puede contribuir a mejorar la adhesividad plaquetaria al endotelio vascular compensando en cierta medida la trompopenia y trombocitopatía existente ³⁴⁻³⁶.

FACTORES ANTICOAGULANTES:

En la enfermedad hepática avanzada disminuye la concentración de AT III debido a una síntesis reducida (síntesis endotelial y hepática no vit K dependiente) y a un mayor consumo por hiperfibrinólisis, aunque su déficit suele ser leve y rara vez se asocia a complicaciones protrombóticas. Las Proteínas C y S, son Vit K dependientes sintetizadas en el hepatocito. Sus niveles descienden paralelamente a los otros factores de coagulación pero rara vez por debajo del 20% del nivel normal. El déficit congénito de Proteína S es extremadamente raro pero el déficit congénito de Proteína C se halla en el 20 % de los enfermos con Sdme de Budd Chiari. En los pacientes con un déficit congénito y con enfermedad hepática, la concentración plasmática es menor de un 20%.

TRASTORNOS DEL SISTEMA DE FIBRINOLISIS:

Todos los factores involucrados en la fibrinólisis se sintetizan en el hígado excepto el tPA y PAI1. En la cirrosis hepática existen niveles reducidos de Plasminógeno, α_2 antiplasmina y TAFI, al ser estos sintetizados en el hígado, mientras que los niveles de tPA están elevados debido a un descenso en el aclaramiento hepático. Esto provoca un desajuste entre activadores e inhibidores de la fibrinólisis, ya que los niveles de tPA están elevados mientras que su inhibidor PAI-1 y otros inhibidores (TAFI y α_2 antiplasmina) se encuentran en niveles normales o ligeramente elevados. Esto genera un estado de hiperfibrinólisis primaria, el cual se correlaciona a su vez con la severidad de la enfermedad hepática (Child), y la existencia de fibrinólisis de bajo grado se ha detectado en un 30-46% de los pacientes con enfermedad hepática terminal.

El debate de la fibrinólisis se centra principalmente en el mecanismo de la hiperfibrinólisis y su papel, si la tiene, en las alteraciones hemorrágicas que complican el curso clínico de la cirrosis. En las hepatopatías colestásicas la fibrinólisis es menor, existiendo niveles más altos de PAI-1, que equilibra los niveles altos de tPA, mientras que en el FHA existe una tendencia a la hipofibrinólisis por

la existencia de elevados niveles del inhibidor PAI-1 como reactante de fase aguda ³⁷.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID) DE BAJO GRADO:

Se caracteriza por el depósito intravascular de depósitos de fibrina debido a la activación de la cascada de la coagulación que sobrepasa la ruta de la anticoagulación, generando un consumo de plaquetas y factores, y una fibrinólisis secundaria, causando un aumento en la tendencia al sangrado. Se han sugerido diversos mecanismos causantes de CID de bajo grado en estos pacientes como la entrada de endotoxinas del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo en pacientes con HTP y niveles disminuidos de AT III. Los hallazgos de laboratorio sugestivos de CID son un reflejo de la disminución de la síntesis de los factores de coagulación, y de la disminución del aclaramiento hepático de productos de activación de la coagulación y de la fibrinólisis (alargamiento de TP y TPTA, descenso de fibrinógeno, aumento de productos de degradación de fibrinógeno y plaquetopenia), alteraciones que son comunes en los pacientes cirróticos, las autopsias en estos pacientes han encontrado poca evidencia de depósito de fibrina y la clínica de una CID manifiesta es muy rara ^{30,38}.

Tabla 6: Resumen del perfil hemostático de los pacientes hepatópatas.

	FRACASO HEPATICO AGUDO	HEPATOPATIA CRONICA	
		CIRROTICA	COLESTÁSICA
Plaquetas	< trombopenia < trombocitopatía.	> trombopenia > trombocitopatía. Hiperactividad.	< trombopenia. < trombocitopatía. Hiperactividad.
Factores	Muy Bajos.	Bajos (severidad).	Normales/Bajos.
TPTA; INR	Alargados	Alargados	Normales/alargados.
FVIII - FVW	Elevados	Elevados	Normales/elevados.
ATIII, Prot C/S	Bajos	Bajos	Normales o Bajos
Fibrinólisis	> Hipofibrinólisis	> Hiperfibrinólisis	Mejor preservado.
CID	Infrecuente	Infrecuente	Muy infrecuente

1.5.3.B). HEMOSTASIA “BALANCEADA” EN EL HEPATOPATA:

GENERALIDADES:

Los pacientes con enfermedad hepática desarrollan de forma frecuente un complejo desorden de la hemostasia secundariamente a su enfermedad. Las pruebas rutinarias de laboratorio tales como el TP y recuento plaquetario indican un estado de hipocoagulabilidad y a estos datos se une el concepto tradicional que los pacientes hepatópatas tienen una mayor tendencia al sangrado. Pero en la enfermedad hepática existe un descenso paralelo tanto de los factores prohemostásicos y los factores antihemostásicos, pertenecientes a *la hemostasia primaria, secundaria y fibrinólisis*. En los últimos años se postula, gracias a los estudios de *Lisman y Tripoli*, que se genera un equilibrio en ambos sistemas, aunque se trata de un equilibrio delicado y menos estable que en un paciente sano, que puede desplazarse hacia la hemorragia o hacia la trombosis, inducido por diversos factores como pueden ser: alteraciones del flujo vascular, lesión vascular localizada, infecciones o disfunción renal. Incluso en un mismo paciente pueden observarse fenómenos de sangrado y trombóticos a la vez debido a una reinversión de este equilibrio ³⁹⁻⁴¹.

TENDENCIA AL SANGRADO O A LA TROMBOSIS EN LA HEPATÓPATIA:

El problema de sangrado más importante y frecuente de los pacientes con cirrosis es la ruptura de varices esofágicas, aunque esto se ha asociado en la mayoría de los estudios con una alteración en la presión esplácnica y alteraciones vasculares locales, más que con alteraciones de la hemostasia. El uso rutinario profiláctico de hemoderivados para normalizar las pruebas de coagulación en cirróticos que se someten a procesos invasivos está siendo muy cuestionado, especialmente por las posibles complicaciones derivan de la misma, especialmente la sobrecarga de volumen, riesgo de infecciones y desarrollo de TRALI. De hecho, se está empezando a trasladar el énfasis clínico desde la profilaxis hacia la terapia de rescate en determinados procesos invasivos. En pacientes con fracaso hepático agudo, los eventos de sangrado espontáneos son relativamente infrecuentes y la realización de terapia profiláctica está en debate debido a los beneficios inciertos que aportan y los daños potenciales que

derivan de las transfusiones de PFC en cuanto al agravio de la posible HTIC y del rFVIIa que puede conllevar a posibles complicaciones trombo-embólicas ^{40,41}.

Las complicaciones asociadas a la enfermedad pueden ser los responsables de agravar la coagulopatía y contribuir a una mayor tendencia al sangrado, tales como las infecciones bacterianas, el fracaso renal, disfunción endotelial y alteraciones a nivel del flujo esplácnico. En cuanto a las infecciones bacterianas, éstas se asocian a un mayor riesgo de sangrado, especialmente a nivel gastrointestinal. Casi dos tercios de los pacientes cirróticos con sangrado digestivo presentan una sobreinfección bacteriana. La administración profiláctica ha demostrado reducir tanto el riesgo de sangrado como la mortalidad en estos enfermos ⁴².

Paradójicamente, eventos trombóticos pueden ocurrir en los pacientes hepatópatas, a pesar de tiempos de coagulación alargados, por lo que estos pacientes no deben verse como "anticoagulados de forma natural". Tienen un mayor riesgo de padecer trombosis, y no exclusivamente en el sistema portal, sino también trombosis arterial, trombosis venosa profunda y trombo-embolismo, pudiendo esto deberse a alteraciones hemodinámicas o endoteliales. La trombosis arterial postrasplante se ha considerado como una complicación quirúrgica en el contexto de un trasplante hepático, pero se ha detectado un papel de la hipercoagulabilidad en este proceso. La trombosis intrahepática se ha demostrado en pacientes cirróticos y con FHA ^{43, 44}.

EVIDENCIA DE "REBALANCE" DE LA COAGULACIÓN EN EL HEPATÓPATA:

Las pruebas de laboratorio convencionales no ponen de manifiesto este "rebalanceo" ya que sólo se centran en factores de la coagulación pero no en la hemostasia de forma global, tanto de los componentes humorales como celulares. Para ello se requieren de análisis que sean más globales de la coagulación, como el TEG. Se ha demostrado en varios estudios que los cirróticos pueden generar trombina en niveles similares a pacientes sanos, siempre y cuando se utiliza en el análisis trombomodulina. La trombomodulina es una glicoproteína situada en la membrana del endotelio vascular, uniéndose a la trombina, formándose un complejo Trombina-Trombomodulina, inhibiendo la coagulación al impedir que la trombina transforme al fibrinógeno en fibrina, pero a su vez activa a la Proteína C, que junto con su cofactor, la proteína S, inhiben al Factor V y

VIII, inhibiendo el proceso de coagulación. La administración de trombomodulina al plasma reduce la producción de trombina en pacientes sanos, pero es mucho menos efectivo en pacientes hepatópatas. Esta resistencia a la anticoagulación (a la trombomodulina) es resultado de dos alteraciones encontradas típicamente en los pacientes hepatópatas, y están anteriormente descritos, los elevados niveles plasmáticos de Factor VIII un descenso concomitante en los niveles de proteína C ^{45, 46}

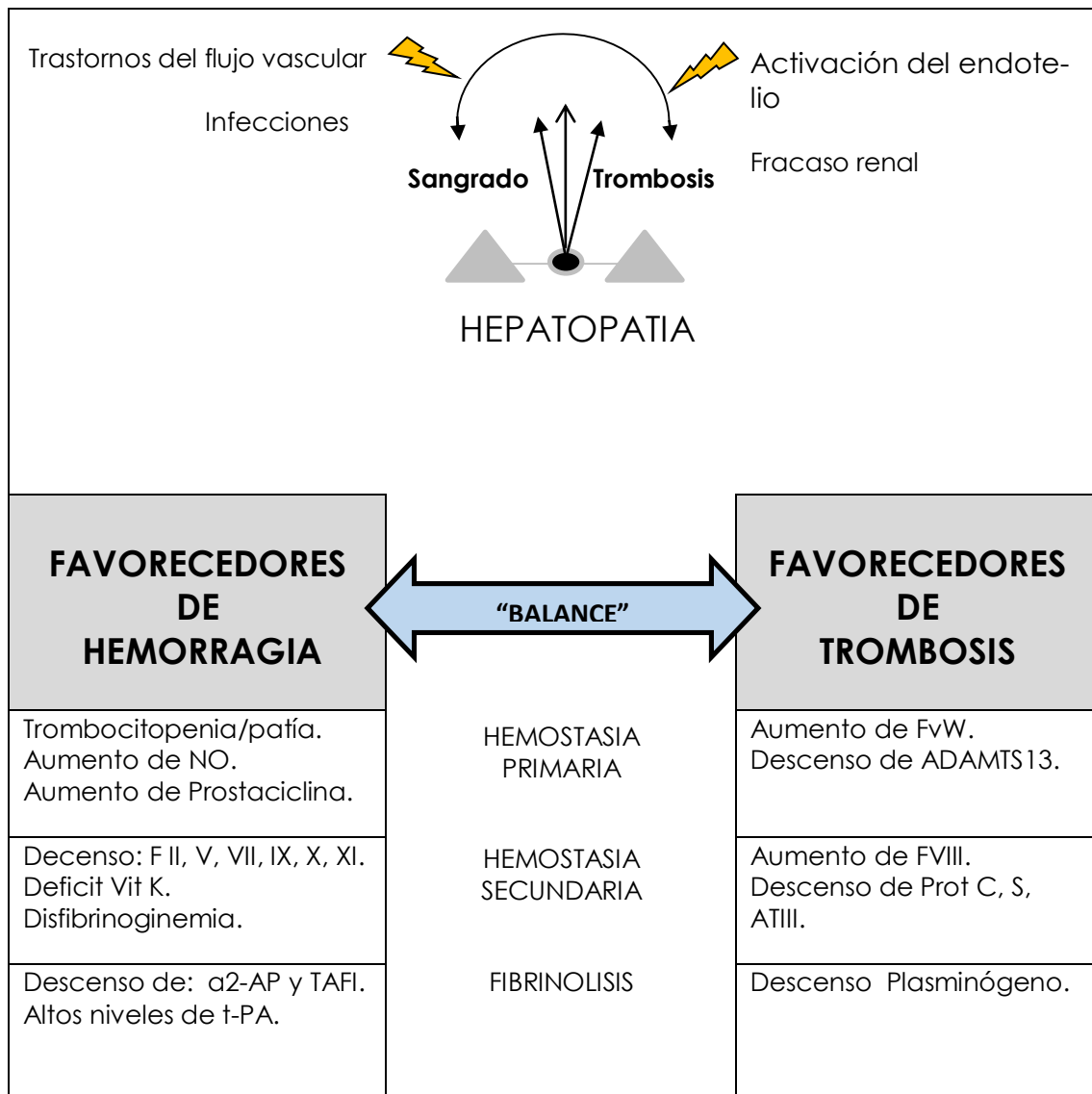


Figura 10: Hemostasia Balanceada en la cirrosis hepática. Adaptada de Lisman et al.

1.5.3.C) HEMOSTASIA DURANTE EL THO:

Las alteraciones hemostáticas que acontecen durante el trasplante hepático se dividen de acuerdo con las distintas fases del trasplante hepática: Fase preanhepática, anhepática, neohepática y el postoperatorio.

Preanhepática:

Esta primera fase se caracteriza por un trauma quirúrgico extenso que resulta de la disección de las adherencias de la cavidad abdominal y disección de muchos vasos colaterales. Las pérdidas hemáticas se correlacionan con la técnica quirúrgica realizada, las dificultades anatómicas del campo quirúrgico, la existencia de adherencias por cirugías previas, la existencia de hipertensión portal exagerado y el estado delicado y complejo de la hemostasia del paciente hepatópata (en función de la etiología de la enfermedad hepática). No suelen encontrarse cambios serios en la coagulación y sistema fibrinolítico en esta fase ^{30,47}.

Anhepática:

No se evidencia importante sangrado quirúrgico al estar todos los vasos propiamente ligados. Aunque puede acontecer sangrado debido a los cambios hemostáticos que ocurren durante esta fase. El trastorno más importante es el desarrollo de una **hiperfibrinólisis**, con aumento del tPA (figura 5), derivado de las células endoteliales por ausencia de su aclaramiento hepático. Se detecta en esta fase un descenso de plasminógeno y de α -2 antiplasmina y un aumento concomitante de los PDF. A su vez existe un continuo descenso de los factores de coagulación y plaquetas como consecuencia de la hemostasia frente al trauma quirúrgico ^{30,47}.

Neohepática:

La reperfusión hepática es un momento muy delicado del THO, tanto por las alteraciones cardiocirculatorias y metabólicas que pueden desarrollarse como por las alteraciones de la coagulación y el sangrado incoercible que puede desarrollarse minutos tras la reperfusión. El trastorno de la coagulación que aparece tras la reperfusión es de causa multifactorial, principalmente debido al:

- **Descenso de los factores de coagulación** por el propio proceso hemostático, déficit de síntesis de las mismas, pérdidas por sangrado y por dilución.
- Efecto de **atrapamiento plaquetario** a nivel de los sinusoides del injerto y su activación, lo que puede contribuir en cierta manera a una lesión de isquemia/reperfusión.
- **Hiperfibrinólisis** se ha identificado como el mecanismo más importante de coagulopatía y sangrado durante esta fase y se debe a una elevación brusca del factor tPA liberado por el endotelio del injerto y las vísceras congestionadas, pero suele remitir a partir de los 60 minutos de la reperfusión aunque en injertos con una pobre función hepática una respuesta sostenida de hiperfibrinólisis puede mantenerse (Figura 5). En menor medida puede desarrollarse una **CID** ⁴⁸.
- **Efecto heparina** por liberación de heparina y sustancias "heparin like" del endotelio lesionado del hígado donante aunque suele remitir espontáneamente sin tratamiento a las 2 h postreperfusión o bien tratarse con pequeñas dosis de protamina ^{49,50}.

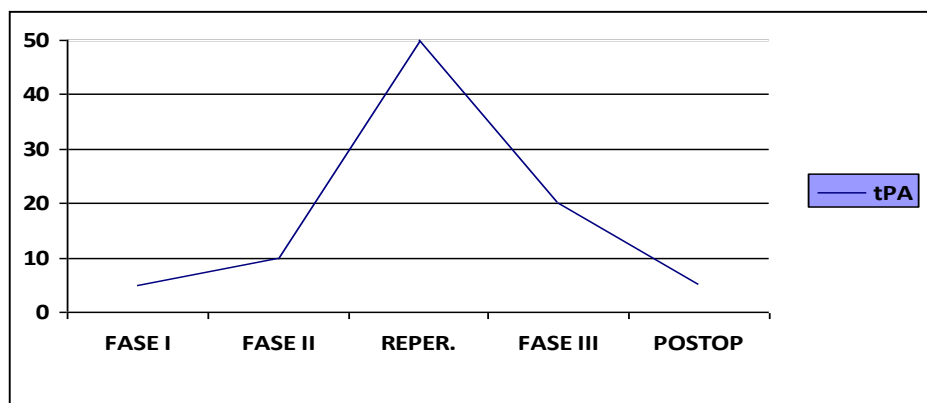


Figura 11: Elevación del tPA durante las distintas fases del THO

Entre otros factores que pueden influir en el sangrado durante el THO es el desarrollo de una **coagulopatía dilucional**, la **hipotermia**, la **hipocalcemia** y la **acidosis** metabólica.

Postoperatorio:

El sangrado postoperatorio suele deberse a fallos técnicos de las líneas de sutura y regiones de anastomosis. El desarrollo de una coagulopatía puede ser secundario a fracaso del injerto y debe ser investigado y manejado. El desarrollo de una EICH suele verse en las primeras 4 a 6 semanas. El desarrollo de una trombocitopenia puede deberse a consumo, destrucción por desarrollo de anticuerpos IgM e IgA, secuestro y generación de trombina. Otras causas incluyen infección por CMV, antivirales e incompatibilidad ABO/EICH ⁵¹.

Tabla 7: Causas de sangrado en las distintas fases del THO.

	PREANHEPATICA	ANHEPATICA	NEOHEPATICA	POSTOPERATRIO
SANGRADO	Sangrado causa quirúrgica	Fibrinólisis	Fibrinólisis 80%	Sangrado causa quirúrgica
	Hemodilución	Consumo Factores	Trombocitopenia	Fracaso Injerto: coagulopatía
	Actividad fibrinolítica (<20%)	Síntesis reducida de factores	Coagulopatía multifactorial	Trombocitopenia

La incidencia de complicaciones tromboticas intraoperatorias, aunque son muy bajas, están aún por clarificar. Se han descrito casos de tromboembolismo pulmonar, trombosis vasculares del injerto, trombosis intracardiaca y embolismo paradójico. Muchos factores de riesgo juegan un papel en el desarrollo de complicaciones tromboembólicas (véase tabla 12) ^{52,53}:

Tabla 8: Causas de trombosis durante el THO.

TROMBOSIS	- Migración de trombos.	- Déficit proteína C o S.
	- Embolismo graso.	- Mutación del Factor V (Leiden).
	- Inyección de la Igb VHB	- Mutación del gen de protrombina
	- Lesión isquemia/reperfusión	- Activación por endotoxinas.
	- Catéteres intravasculares.	- Bypass veno venoso.
	- CID	- Fármacos antifibrinolíticos.

1.6. TRANSFUSION EN EL TRASPLANTE HEPATICO:

En las últimas décadas se ha experimentado un descenso en el sangrado y en el uso de los derivados sanguíneos durante el THO, incluso ya no es infrecuente la realización de THO sin la necesidad de transfusiones alogénicas, aunque esto debiera convertirse en la norma. Esta tendencia a la reducción transfusional se debe a varios factores como la selección más precoz de los pacientes a trasplantar, mejoras en la preservación de los injertos, mejoras en los cuidados perianestésicos y mejoras en las técnicas quirúrgicas, así como un mejor entendimiento del delicado equilibrio "rebalanceado" del sistema hemostático del paciente hepatópata y elaboración de protocolos transfusionales más restrictivos. Aun así, no es infrecuente la realización de transfusiones masivas secundarias a grandes sangrados.

Se estima en numerosos trabajos multicéntricos que el porcentaje de pacientes que se someten a THO que no requieren transfusión varía entre un 10%-79% y en cuanto al volumen transfundido por paciente existe una gran variabilidad interhospitalaria. Estos datos tan dispares que se dan entre los distintos centros hospitalarios, pueden deberse a varios factores como diferencias en la técnica quirúrgica realizada, criterios transfusionales y el manejo intraoperatorio de los trastornos hemostáticos ^{54,55}. La problemática de las guías transfusionales durante el trasplante hepático aparecen cuando se plantea una transfusión profiláctica de los trastornos hemostáticos en ausencia de sangrado o el manejo transfusional ante la existencia de una hemorragia masiva. No existe por tanto consenso en la práctica transfusional durante el THO ⁵⁶.

1.6.1. HEMODERIVADOS. COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSION.

La transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos continúa ocupando un lugar prominente en la actualidad y gracias a los esfuerzos invertidos se han logrado unos niveles de seguridad inigualados hasta ahora. Sin embargo, como otras muchas terapéuticas, sigue presentando riesgos potenciales que sólo pueden ser minimizados si todas las actividades relacionadas con la recolección, preparación y transfusión de componentes sanguíneos se realizan siguiendo protocolos de trabajos definidos sobre la base de preservar al

máximo la seguridad del donante y receptor. Pero la seguridad del acto transfusional no sólo radica en la administración del componente. La seguridad ya debe ser considerada en el momento de indicarla y hay una serie de factores que se han de tener en cuenta en el momento de indicar una transfusión ⁵⁷:

- Es una terapéutica transitoria: La transfusión de un componente sanguíneo es solamente una medida transitoria, la deficiencia volverá a producirse a menos que la causa de la misma sea debidamente identificada y corregida (siempre que sea posible).
- Ha de ser un tratamiento personalizado: Hay que tener presentes varios factores: edad, enfermedad de base, sintomatología. Se ha de tratar a los pacientes, no a los resultados del laboratorio. Estos nos indican si hay anemia, plaquetopenia o alguna anomalía en la coagulación de la sangre, pero no determinan si un paciente ha de ser transfundido o no.
- Se ha de seleccionar con qué y a qué dosis se va a realizar el tratamiento: si se decide que es necesario realizar la transfusión, se ha de seleccionar el producto sanguíneo más eficaz y que comporte menos riesgo para el paciente, así como la dosis más adecuada para el objetivo perseguido.

Gracias a los esfuerzos humanos y económicos aplicados, la transfusión de componentes sanguíneos presenta en la actualidad el mayor nivel de seguridad que haya tenido hasta ahora. Sin embargo, aún posee riesgos que obligan a considerar en cada indicación los riesgos / beneficios de nuestra actuación (tabla 9). Los hemoderivados más comúnmente empleados provienen del fraccionamiento de la sangre total en sus diferentes componentes sanguíneos (tabla 8) ^{57,58}:

Concentrado de Hematíes:

Se obtienen tras la separación por centrifugación de las plaquetas y/o el plasma, o de una donación de eritroaféresis. Pueden lavarse con SSF para eliminar restos del plasma, plaquetas y leucocitos. Actualmente en la gran mayoría de los centros españoles, se procede a la leucorreducción, de todos los componentes sanguíneos celulares, en el momento de su preparación, resultando un

contenido leucocitario inferior al millón de elementos por unidad. Las transfusiones de hematíes están indicadas en el tratamiento de aquellas situaciones donde exista un déficit en la capacidad de transporte de oxígeno, debido a anemia aguda o crónica, que causa un problema clínicamente importante y siempre que no haya una alternativa más inocua o no se pueda esperar a que haga efecto. Una unidad de concentrado de hematíes incrementa la hemoglobina en 1 g/dl.

Concentrado de Plaquetas:

Se obtiene por centrifugación de una donación de sangre total, presentando un contenido de 6×10^{10} plaquetas /unidad en unos y que pueden ser mezcladas de forma estéril antes de su envío para transfundir (pool plaquetas), o mediante plaquetoféresis, con un contenido superior a $2,5 \times 10^{11}$ plaquetas/unidad en unos 250 ml de plasma o solución conservadora. Cuando las plaquetas se obtienen de procedimientos de aféresis, solo se emplea un donante, mientras que cuando se preparan los denominados pool de plaquetas obtenidos por procedimientos de fraccionamiento de sangre completa, de 4 a 8 donantes son necesarios. Aunque la aféresis resulta un proceso más costoso, probablemente reduce el riesgo de cuadros infecciosos adquiridos mediante transfusión al reducir el número de donantes.

Plasma Fresco:

Se obtiene mediante la separación en componentes de una donación de sangre total ó bien a partir de una donación de plasmaféresis. . Aporta factores de coagulación y fibrinógeno, incluyendo procoagulantes, anticoagulantes, albúmina e Inmunoglobulinas, siempre que se congele en las primeras seis horas tras a extracción, en caso contrario pasa a denominarse plasma congelado (no fresco congelado) y presenta bajos niveles de Factores lábiles como el V y el VIII. Una vez descongelado, el PFC puede ser refrigerado a 4°C hasta 24 horas, pero no puede volverse a congelar. Es importante prever la descongelación del PFC a fin de evitar retrasos. De forma general el PFC está indicado en pacientes con hemorragia activa o pacientes que deban ser sometidos a intervenciones quirúrgicas con déficit de múltiples factores de coagulación (hemorragias graves, exanguinotransfusión, CID...), pacientes con déficits congénitos

para los que no existe concentrado purificado e inactivado disponible (principalmente el factor V), y en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico.

Crioprecipitado:

Es un concentrado de proteínas plasmáticas de alto peso molecular que precipitan en frío, rico en F VIII, fibrinógeno, F XIII, fibronectina y FvW. Se obtiene mediante la descongelación de una unidad de PFC a 4° C, tras lo cual se centrifuga para sedimentar el precipitado. El crioprecipitado debe contener más de 80 UI de factor VIII y 150 mg de fibrinógeno por unidad. El crioprecipitado puede estar indicado en el tratamiento de deficiencias congénitas y adquiridas de los factores anteriormente citados siempre y cuando no se disponga de concentrado del factor deficitario inactivado viralmente.

Tabla 9: Características de los hemoderivados.

	C HEMATIE	C. PLAQUETA	PFC	CRIO-PRECI-PITADO
VOLUMEN	200 – 300 ml	250 – 300 ml	200-300 ml (300-600 ml plasmaferesis)	15-20 ml
CONSERVACIÓN	1 – 6°C. 35 a 42 días	20 – 24°C . 5 días (agitación continua)	≤ - 25 °C. 24 meses.	< -25°C. 24 meses.
DOSIFICACIÓN	1 Ud. eleva 1 gr/dl la Hb	1 pool de pla- quetas au- menta re- cuento 30-50 x 10 ⁹ /l	10 – 20 ml/kg Aumenta el 20% el nivel de factores.	1ud/kg
COMPATIBILIDAD ABO	Requiere	No requiere	Requiere	Requiere

Tabla 10: Complicaciones de la transfusión de sangre.

PRECOCES	<p><u>De origen inmunológico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones hemolíticas: <ul style="list-style-type: none"> -Inmediatas: Incompatibilidad grupo ABO/RH -Tardías: Incompatibilidad de grupos sanguíneos minoritarios. • Reacciones febriles no hemolíticas: Ag leucocitarios de la sangre donante. • Reacciones alérgicas: mediadas por IgE. • TRALI: Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión. <p><u>No inmunológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Contaminación bacteriana • Sobrecarga circulatoria • Toxicidad: hiperpotasemia, toxicidad por citrato, hipocalcemia, acidosis. • Embolismo aéreo • Hipotermia • Coagulopatía (transfusiones masivas).
TARDIAS	<p><u>De origen inmunológico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacción hemolítica tardía. • Aloinmunización frente a antígenos celulares o proteínas plasmáticas. • Púrpura postransfusional. • Enfermedad del injerto contra huésped • Inmunomodulación. <p><u>No inmunológicas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga de Hierro (en transfusiones repetidas) • Sensibilización inmunológica (Antígenos D Rheus).

De forma más específica, dentro de las complicaciones más importantes asociadas a la transfusión durante el THO encontramos, un mayor riesgo de TRALI, lesión isquemia/reperfusión del injerto y mayor riesgo de desarrollo de infecciones:

TRALI (Transfusion related acute lung injury):

Se trata de un cuadro de Lesión pulmonar Aguda o SDRA (tabla 11) asociado directamente a la transfusión que se produce en las primeras 6 horas post-transfusionales. Presenta una alta morbi-mortalidad y se caracteriza por una hipoxemia severa provocado por una inflamación a nivel pulmonar, con un daño alveolar difuso y aumento de la permeabilidad capilar pulmonar con infiltrados alveolares bilaterales. En Europa la incidencia comunicada es de aproximadamente 1/8000 transfusiones, aunque muchos expertos coinciden es que el TRALI es una complicación probablemente infradiagnosticada ^{57,58}.

El mecanismo fisiopatológico del desarrollo de TRALI no se conoce con toda certeza, aunque se centra principalmente en la respuesta inflamatoria, mediada por neutrófilos, que son activados, migran a la microvasculatura pulmonar y quedan retenidas allí desencadenando una respuesta inflamatoria. La activación de los neutrófilos puede deberse a mecanismos inmunológicos (TRALI inmunológico) y no inmunológicos (TRALI no inmunológico):

- TRALI Inmunológico: la transferencia pasiva de anticuerpos del donante que reaccionan directamente contra antígenos leucocitarios del receptor.
- TRALI no inmunológico: desencadenada por productos lipídicos desprendidas de las membranas de las células sanguíneas, aunque otra hipótesis, en relación con la transfusión de plaquetas, es la formación de émbolos de agregados plaquetarios a nivel pulmonar provocando una respuesta inflamatoria.

Tanto en la forma inmune como en la no inmune, el neutrófilo se ha postulado como la célula protagonista. La red capilar pulmonar es geométricamente compleja, ampliamente interconectada y contiene una alta concentración de neutrófilos. A diferencia de las células rojas que pueden fácilmente cambiar su forma y atravesar el pulmón en unos segundos, los neutrófilos circulan irregularmente. La aglutinación de los granulocitos inducida por los anticuerpos en los componentes sanguíneos transfundidos quedando atrapados en la primera microvasculatura. Los neutrófilos estimulados por anticuerpos leucocitarios o por lípidos biológicamente activos liberan radicales de oxígeno y otros elementos que dañarían las células endoteliales de los capilares pulmonares, lo que

se seguirá de un aumento de la permeabilidad vascular y del paso de líquido y proteínas al alveolo ⁵⁹.

Muchos estudios señalan que la transfusión masiva de Concentrados de hemafíes y PFC se asocia a un mayor riesgo de ALI o SDRA ⁶⁰⁻⁶³. El impacto de las transfusiones de plaquetas ha sido menos estudiado, pero varios estudios recientes apuntan que las trasfusiones de plaquetas se asocian a una mayor mortalidad y riesgo de TRALI, mediado por mecanismos inmunológicos no del todo conocidos ^{64,65}.

Tabla 11: Criterios para la definición de TRALI.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE TRALI
<p>Criterios de Lesión pulmonar aguda:</p> <ol style="list-style-type: none">1)-Comienzo agudo (6 horas postransfusionales)2)-Hipoxemia severa: pO_2/FiO_2 (200 para SDRA y 200-300 para AL).3)-Infiltrados alveolares bilaterales en la Rx Tórax.4)-PCP \leq 18 mmHg o ausencia de hipertensión de aurícula derecha. <p>Criterios adicionales para la TRALI:</p> <ol style="list-style-type: none">1)-Comienzo en las primeras 6h de la transfusión de hemoderivados.2)-No existencia de LPA previa a la transfusión.3)-La TRALI es posible aunque exista otro factor de riesgo de LPA.4)-La transfusión masiva no debe excluir la posibilidad de TRALI.

Lesión de isquemia/reperfusión del injerto.

La transfusión de concentrados de plaquetas se han asociado a un aumento de la mortalidad de los pacientes trasplantados, aunque el mecanismo no se conoce con toda exactitud, probablemente incluye los problemas generales asociados a cualquier hemoderivado transfundido tales como la infección y reacciones inmunológicas, pero también pueden resultar de un posible estado preactivado de las plaquetas trasfundidas, que en combinación de con el estado activado del endotelio vascular del injerto, puede resultar en interacciones entre ambas. La interacción de plaquetas con el endotelio activado está

mediada mediante moléculas tales como las selectinas e integrinas que se encuentra altamente expresadas en las plaquetas y células endoteliales activadas ⁶⁶.

Tras la reperfusión vascular del injerto hepático, las plaquetas son rápidamente secuestradas en el injerto. En este proceso, algunas plaquetas se adhieren al endotelio sinusoidal del mismo, que ha sido activado como resultado del proceso sucesivo de isquemia fría e isquemia caliente, pudiendo inducir fenómenos de apoptosis de las células endoteliales sinusoidales. Las plaquetas parecen actuar en consonancia con leucocitos y células de Kupffer, los macrófagos hepáticos, existiendo un mecanismo triangular de interacción entre estas tres células. Las células de kupffer se activan tras la reperfusión y median una lesión hepática mediante interacciones con leucocitos y plaquetas. De hecho, el grado de activación plaquetaria se ha correlacionado con la funcionalidad del injerto tanto en modelos animales como en trasplantes, pero a su vez, las plaquetas secretan serotonina, que a su vez es un potente mitógeno, que puede asistir en la reparación del daño isquémico de los hepatocitos ⁶⁷.

Mayor riesgo de desarrollo de enfermedades infecciosas:

El desarrollo de neumonía postoperatoria, infecciones del campo quirúrgico y complicaciones sépticas se han asociado con la transfusión de hemoderivados en pacientes trasplantados de hígado y en otras poblaciones postoperatorias. Aunque la incidencia y la distribución de todas las infecciones postoperatorias en relación con la transfusión, no han sido bien definidos en los pacientes trasplantados al estar influido por múltiples factores como el tiempo de estancia en UCI y el retraso en la extubación precoz de los pacientes que a su vez puede verse alargado por una mayor transfusión ⁶³.

Una de las complicaciones infecciosa más frecuente y potencialmente grave es la infección por CMV. En receptores hepáticos seropositivos para CMV, la reactivación viral de un virus latente supone un riesgo, pero no se ha documentado ningún beneficio de administrar componentes sanguíneos negativos para CMV, en cambio, en pacientes seronegativos, la principal fuente de infección proviene de un hígado seropositivo y en menor medida, de componentes sanguíneos positivos para CMV ⁶⁸.

En la infección por CMV distinguimos dos efectos (tabla 14), uno directo y otro indirecto:

- Efecto directo del virus, generando reacciones febriles con astenia e incluso una supresión de la Médula ósea, aunque también puede invadir prácticamente de cualquier órgano, predominantemente al tracto gástrico intestinal en forma de esofagitis, gastritis o colitis, aunque también puede afectar al injerto hepático generando un cuadro prácticamente indistinguible de un cuadro de rechazo agudo del injerto hepático. Los efectos directos suelen aparecer en los tres primeros meses postrasplante.
- Efecto indirecto del virus que presenta una capacidad para modular el sistema inmune, aumentando el riesgo de rechazo, además de un aumento de complicaciones inflamatorias biliares y trombosis de injerto. Puede predisponer a su vez a un mayor riesgo de infecciones y acelerar la reinfección del injerto por VHC. Estos efectos suelen aparecer después de los tres primeros meses del THO.

Tabla 12: Efectos de la infección por CMV en pacientes sometidos a THO.

Efectos directos	Efectos indirectos
<p>Síndrome CMV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Mielosupresión <p>Invasión tisular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinal (esofagitis, gastritis, enteritis, colitis) - Hepatitis. - Neumonitis. - Encefalitis. - Retinitis - Mortalidad 	<p>Rechazo Agudo del injerto.</p> <p>Rechazo crónico del injerto.</p> <p>Rechazo ductopenico crónico</p> <p>Sdme conductillo biliar evanescente.</p> <p>Trombosis vascular.</p> <p>Infecciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fúngicas graves. - Bacterianas graves. - Nocardia - VHH 6 y 7, Epstein-Barr. - Mortalidad

1.6.2. INDICACIONES DE TRANSFUSION EN EL THO:

La problemática de la gran variabilidad transfusional interhospitalaria en el THO deriva entre otras cosas, de las guías transfusionales empleadas, es decir, no existe un consenso en la práctica transfusional durante el THO. Muchos centros se rigen por guías estandarizadas para el manejo transfusional del paciente en un contexto quirúrgico como la guía transfusional de la ASA ⁶⁹. Esta guía establece una serie de criterios para la indicación de los distintos componentes sanguíneos:

C. Hematíes:

Deben administrarse cuando las concentraciones de hemoglobina descienden a 6g/dl en personas jóvenes y sanas, especialmente si la anemia es aguda. No suele requerir transfusión si la Hb está por encima de 10 g/dl pero esta conclusión puede alterarse ante la presencia de sangrado activo. La realización de transfusión en pacientes con niveles entre 6-10 g/dl de hemoglobina debería basarse en el potencial o actual sangrado activo, el estado intravascular del enfermo, los factores de riesgo del paciente para las complicaciones de una inadecuada oxigenación tisular como patología cardiovascular o respiratoria.

PFC:

Cuando sea posible deben obtenerse pruebas de coagulación previas a la administración de PFC en un paciente con sangrado:

1. *La transfusión está indicada para la :*

- Corrección de un sangrado microvascular excesivo en presencia de un INR > 1,5 o un TPTA 1,5 veces el normal.
- Corrección de un sangrado microvascular secundario a déficit de factores de coagulación en pacientes politransfundidos con más de un volumen sanguíneo completo (70 ml/kg) y cuando no puede obtenerse pruebas de coagulación.
- Reversión urgente de anticoagulantes.
- Corrección de déficits de factores conocidos para los cuales no está disponible el tratamiento específico. Resistencia a la heparina (déficit de ATIII).

2. La transfusión no está indicada si estas pruebas son normales ni como expansor de volumen.

Plaquetas:

Siempre que sea posible, debe obtenerse un contaje plaquetario antes de transfundir.

1. En pacientes quirúrgicos y obstétricos, la transfusión de plaquetas no es preciso si los niveles superan $100 \times 10^9/L$.
2. La transfusión se indica:
 - Cuando los niveles descienden debajo de $50 \times 10^9/L$.
 - También pueden indicarse si ante un sangrado microvascular se sospecha o conoce una disfunción plaquetaria.
 - Cuando los niveles se encuentran entre $50-100 \times 10^9/L$, la determinación de la necesidad de transfusión de plaquetas ante un sangrado microvascular o profiláctica, debería basarse en:
 - o la posibilidad de disfunción plaquetaria asociada.
 - o un sangrado anticipado o activo persistente y el riesgo de sangrado en un espacio cerrado (SNC o globo ocular).
 - o cuando es secundario a destrucción plaquetaria, la transfusión de plaquetas es inefectivo y raramente se indica.

La aplicación de éstas guías transfusionales estandarizadas pueden no ser válidas en pacientes sometidos a THO, tanto por las características particulares hemostáticas que presentan los pacientes con hepatopatía terminal como por las alteraciones de la hemostasia que acontecen durante el propio procedimiento de THO. El empleo innecesario e inapropiado de productos sanguíneos incrementa tanto el riesgo para el paciente, incrementa los costes sanitarios y compromete las reservas del banco de sangre. La problemática principal del manejo transfusional durante el trasplante hepático aparece cuando se plantea la corrección de forma profiláctica, de los trastornos hemostáticos en ausencia de sangrado y el manejo transfusional ante la existencia de una hemorragia masiva ⁷⁰.

1.6.3. TRANSFUSION PROFILACTICA DURANTE EL THO:

La corrección de los tiempos de coagulación previos a la realización del THO y durante las distintas fases del mismo, de forma profiláctica, en ausencia de sangrado microvascular evidenciable en el campo quirúrgico, está siendo muy debatida en la actualidad y puede no ser efectiva debido a una serie de circunstancias:

A)-Las pruebas de coagulación rutinarias son pobres predictores de sangrado:

Las pruebas más utilizadas de forma rutinaria durante el procedimiento del trasplante hepático son el recuento plaquetario, tiempos de coagulación (TPTA, INR, TP y TT), y estudio de niveles de factores de coagulación, principalmente el factor V, niveles de fibrinógeno y estudios globales de la fibrinólisis (DD y TLE) ⁷⁰. Muchos estudios han demostrado que los resultados de las pruebas de coagulación convencionales y la gravedad de la coagulopatía que reflejan, no guardan una buena correlación con las pérdidas hemáticas durante el THO:

- La relación entre los tiempos de coagulación y la concentración de factores no es lineal, sino exponencial ^{71,72}, por esta razón unos resultados patológicos en los resultados de los test de coagulación no se asocian necesariamente a unos valores críticos de factores de la coagulación. Para la mayor parte de los factores de la coagulación, unas concentraciones del 30% son suficientes para mantener una hemostasia normal; sin embargo, se requieren concentraciones del 40-50% de muchos de los factores para que los tiempos de coagulación no se alteren. En la Tabla 12 se expone los niveles de factores necesarios para mantener normalizados los tiempos de coagulación y los niveles para mantener la hemostasia "in vivo" ⁷².
- Las pruebas clásicas de la coagulación no fueron diseñadas para hacer un diagnóstico rápido del estado de la coagulación en un contexto quirúrgico, sino para predecir la tendencia a la hemorragia en déficits aislados de la coagulación, como sucede en el caso de las hemoflias (TTPA), o durante el tratamiento anticoagulante. Los tiempos de coagulación, TP, INR, TPTA sólo permiten detectar deficiencias de uno o más factores de la coagulación que conllevan a la generación de trombina sin tener en cuenta los factores

anticoagulantes. Además se realizan en muestras de plasma a 37C, omitiendo el rol "in vivo" de la temperatura y las interacciones con el endotelio vascular y plaquetas cuyas superficies son imprescindibles para el proceso de coagulación (Modelo celular de la coagulación), mientras que el sangrado quirúrgico está causado por defectos múltiples de la coagulación, por pérdidas, consumo o dilución, además de otras alteraciones en la hemostasia primaria, fibrinólisis, hipotermia trastornos metabólico ^{18, 73,74}.

- El tiempo que se tarda en obtener los resultados, que en el mejor de los casos puede ser de 45-60 minutos, lo que supone que transcurrido ese tiempo la situación del paciente puede ser totalmente distinta a la de la extracción de la muestra, o por progresión de la coagulopatía o por administración empírica de fármacos procoagulantes o hemocomponentes ^{75,76}.
- Los pacientes que se someten a THO suelen tener alteradas estas pruebas de coagulación pero no reflejan la situación real del estado hemostático del paciente hepatópata, que se caracteriza por tener cierto "re-equilibrio", aunque lábil, al compensarse la reducción del sistema pro-hemostático con la reducción paralela del sistema anti-hemostático que de forma clínica supone que pueden realizarse ciertos procedimientos sin un mayor riesgo de sangrado. Este equilibrio es más lábil que el equilibrio entre ambos sistemas en una persona sana y puede desequilibrarse en caso de disfunción renal, infecciones, fracaso hepático agudo o durante el THO tanto por el sangrado quirúrgico y las alteraciones hemostáticas que acontecen durante la fase anhepática y neohepática ⁷⁷⁻⁸¹.
- El alargamiento de los tiempos de coagulación como el TP, INR, TPTA no se traducen necesariamente en una reducción en la generación de trombina, el objetivo final del sistema de coagulación que transforma el fibrinógeno en fibrina. Se ha demostrado "in vitro" que los pacientes hepatópatas con tiempos alargados de TP generan una cantidad de trombina similar a la de controles sanos, siempre y cuando se añada al análisis trombotomodulina, que regula la activación de la proteína C ^{41,42,82}.
- El recuento de plaquetas no aporta información sobre la funcionalidad plaquetaria. A su vez la actividad plaquetaria puede estar aumentada a pesar

de la existencia de trombocitopenia y otras alteraciones de su funcionalidad, gracias al aumento del FvW y de su adhesividad (ADAMTS-13 descendido) ^{33,34}. A su vez, El TT y los niveles de fibrinógeno se ven alteradas por la utilización de sustancias coloidales, por la existencia de elevados niveles de PDF ⁸³.

Tabla 13: Factores (%) para mantener estable: INR, TPTA y hemostasia "in vivo".

	TP	TPTA	"IN VIVO"
Fibrinógeno mg/dl	100	60	50-100
Protrombina %	50	15	20-30
Factor V %	50	40	20
Factor VII %	50	NA	10
Factor X %	60	25	20
Factor VIII	No Afecta	35	40
Factor IX	No Afecta	20	30
Factor XI	No Afecta	30	50
Factor XII	No Afecta	20	0
Factor XIII	No Afecta	No Afecta	5
Factor vW	No Afecta	No Afecta	30

B)- PFC no corrige adecuadamente las pruebas de coagulación:

El nivel mínimo de factores de coagulación requeridos para la hemostasia en pacientes con múltiples defectos de coagulación no está bien definido, pero los niveles mínimos de factores que se requieren en el plasma para obtener tiempos de coagulación en rangos normales está en torno al 20-30 % y el fibrinógeno > 100mg/ml. La mayoría de las guías recomiendan una dosis de 15-20 ml/kg de PFC para normalizar los tiempos de coagulación pero se ha observado en varios estudios que efectivamente esto no se cumple, ya que depende de otros factores como el INR pretransfusional y el INR postransfusional a obtener, que varía de una guía a otra, aunque la mayoría suelen aceptar un INR <2 ⁸⁴⁻⁸⁶.

Existe una relación lineal entre el INR pretransfusional y la mejoría en el INR post transfusional tras la transfusión de una unidad de PFC, es decir, la mejoría del INR es mayor con una unidad de PFC en aquellos pacientes que tienen un INR pretransfusional más alterado. Por tanto existe poca mejoría del INR tras la transfusión de PFC en aquellos pacientes que presentan sólo un pequeño alargamiento del mismo ^{84,85}.

En varios estudios se ha determinado que la corrección de tiempos alargados de TP/INR con PFC en pacientes cirróticos o con FHA no resulta efectivo en hasta un 90% y rara vez se consigue su normalización completa a pesar de dosis muy elevadas de hasta 30ml/kg de PFC y la duración de la reversión es relativamente corto, debido a la corta vida media de los factores de coagulación, de 6-8 horas para el FVII, requiriendo por tanto dosis repetidas cada 8-24 horas siempre que no exista pérdidas por sangrado o consumo de factores ni dilución de los mismos, hecho que acontece durante el THO, por tanto se requiere de elevadas dosis de PFC para intentar mantener los tiempos en niveles próximos a la normalidad ⁸⁶⁻⁸⁹.

C)-La transfusión PFC profiláctico no ha demostrado reducir el sangrado:

Hace más de 15 años, Dupont et al concluyeron en un estudio prospectivo de 30 THO, que no era necesario corregir los tiempos de coagulación durante el THO de forma sistemática, y el empleo de PFC sólo se debe realizar en caso de que aparezca un sangrado microvascular difuso ⁹⁰. Durante el mismo periodo, Reyle-Hahn et al señalaron en otro estudio prospectivo de 250 THO, que los parámetros preoperatorios e intraoperatorios de coagulación sólo indican un estado de insuficiencia del hepática, y la práctica transfusional con el único objetivo de mejorar estos tiempos de coagulación no se correlaciona con una reducción del sangrado ni de los requerimientos de C.hematiés y podría resultar contraproducente al aumentar los costes y los riesgos de transmisión viral y favorecer incluso un mayor sangrado, al generar una sobrecarga de volumen que podría empeorar el estado congestivo hepático preexistente sobre todo en los pacientes con Hipertensión portal ⁹¹.

Más recientemente, Massicotte et al, señaló mediante un estudio retrospectivo de 206 trasplantes hepáticos sucesivos, que la administración de Plasma con el único propósito de corregir los parámetros de coagulación, no se asocia a una reducción en la transfusión de C. Hematíes durante el THO, sino todo lo contrario, ya que la transfusión de grandes cantidades de PFC durante el THO puede ser contraproducente al provocar una sobrecarga de volumen y un incremento en la PVC y presión portal, pudiendo conllevar a un mayor riesgo de sangrado sobre todo durante la disección hepática. Determinaron que sin la presencia de sangrado microvascular, a pesar de pruebas de coagulación alteradas, debe evitarse por completo la transfusión de PFC al asociarse con importantes efectos deletéreos ⁹².

Los mismos investigadores publicaron otro estudio posterior con resultados similares, donde 100 trasplantes hepáticos sucesivos fueron estudiados de forma prospectiva y comparados con una serie retrospectiva. Se practicaron técnicas reductoras de volemia guiados principalmente por las cifras de PVC y los trastornos de coagulación no se corrigieron preoperatoria, intraoperatoria ni postoperatoriamente excepto si aparecía un sangrado incontrolable. Las técnicas de reducción de volemia se realizaron disminuyendo los fluidos administrados, evitando por completo la transfusión de PFC y mediante la práctica, en la fase de disección hepática, de una flebotomía de la cava y exanguinación controlada con recogida de la misma para su posterior reinfusión. Concluyeron que éstas medidas eran efectivas y seguras para reducir el sangrado intraoperatorio y la necesidad de C. hematíes ⁹³.

En otro estudio prospectivo, 224 THO se realizaron consecutivamente sin transfusión de PFC, empleándose complejo de fibrinógeno cuando los niveles del mismo descendieron por debajo de 1 g/L. Concluyeron que el manejo intraoperatorio del THO no requiere administración de PFC de forma rutinaria ante el sangrado habitual que se produce durante el procedimiento ni estrategias preventivas de corrección con PFC de los bajos niveles de factores de coagulación al no correlacionarse éstos con el riesgo de sangrado ⁹⁴.

1.6.4. TRANSFUSION MASIVA DURANTE EL THO:

La hemorragia masiva se define como aquella que precisa de 10 o más unidades de concentrados de hematíes en 24 horas. Otras definiciones arbitrarias incluyen 6 o más unidades de hematíes en 12 horas, más de 50 unidades de productos sanguíneos en 24 horas, incluyendo hematíes, concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado (PFC). Los tres pilares del tratamiento de la hemorragia masiva son la reposición de la volemia con cristaloides y coloides, la optimización de la oxigenación tisular con la transfusión de hematíes y la corrección de la coagulopatía ⁹⁵.

A).Reposición de la volemia:

El principal objetivo es restaurar el volumen sanguíneo circulante (70 ml/kg en adultos) y detener la fuente del sangrado. La anemia normovolémica se tolera mejor que la hipovolémica. La infusión de fluidos debe guiarse por las pérdidas sanguíneas, la velocidad del sangrado y el estado hemodinámico del paciente, pero aún no se ha establecido el "fluido ideal" para restaurar y mantener la volemia, aunque en principio, los cristaloides pueden ser una elección acertada y se recomiendan por la *American College of Surgeons* (tabla 13), dependiendo de la cantidad de pérdidas ⁹⁶. No se ha realizado ningún estudio que examine el empleo de cristaloides versus coloides en pacientes sometidos a THO, aunque si los datos se extrapolan de la literatura de los cuidados críticos en adultos, parece que existe ciertas ventajas del empleo de albumina sobre soluciones salinas y podría ser más segura que otros coloides como el hidroxietilalmidón o las gelatinas, por la menor aparición de reacciones anafilácticas, trastornos de la coagulación, fracaso renal, prurito o inestabilidad hemodinámica ⁹⁷. El uso agresivo de fluidos cristaloides puede diluir los factores de coagulación, las plaquetas y reducir el hematocrito por lo que se recomienda una administración más temprana de fluidos expansores coloidales. No obstante, la infusión de coloides como hidroxietilalmidón o dextransos se ha relacionado a su vez en varios estudios con alteraciones de la función plaquetaria, inhibición de la polimerización de fibrina y pueden estimular la fibrinólisis ^{97,98}.

Tabla 14: Clasificación de la hemorragia aguda.

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdidas:				
Porcentaje	<15%	15-30 %	30-40 %	>40%
Volumen	750 ml	800-1500 ml	1500-2000 ml	>2000 ml
Presión Arterial	Normal	Normal	Reducida	Muy baja
F Cardíaca	< 100	100-120	120	>120
Relleno capilar	Normal	Lento > 2 sg	Lento > 2 sg	Indetectable
F. respiratoria	Normal	Normal	>20/min	>20/min
Diuresis hora	>30 ml	20-30ml	10-20ml	0-10ml
Extremidades	Normal	Pálidas	Pálidas	Pálidas/Frías
Conciencia	Alerta	Ansioso	Ansioso/Sueño	Sueño/ Inconsciente

B).Optimización de la oxigenación tisular:

Mantener una presión arterial y Hb normales puede conducir a incrementar el uso de fluidos, favorecer la coagulopatía y exacerbar el sangrado. Posiblemente la «hipotensión permisiva» sea un mejor objetivo. Mantener un adecuado índice cardíaco, adecuado aporte y consumo de oxígeno pueden ser un objetivo adecuado de reanimación. Para valorar las pérdidas sanguíneas y el éxito de la reanimación con fluidos, la saturación venosa de oxígeno y el grado de acidemia son medidas más sensibles que las tradicionales medidas hemodinámicas ¹⁰⁰.

C).Prevenir la coagulopatía:

La coagulopatía es la complicación más temida y presenta una etiología multifactorial, como la pérdida, consumo y dilución de factores por el sangrado y las terapias de reposición además de una activación de la fibrinólisis. Cuando se acompaña de hipotermia y acidosis, empeora gravemente el pronóstico y se le denomina "triada letal". La acidosis altera la polimerización y estabilización del coagulo de fibrina y la hipotermia se asocia con disfunción en la cascada de coagulación y en la agregación plaquetaria. La administración de fluidos calentados a 39°C y un calentamiento activo mediante mantas térmicas han demostrado ser efectivos para reducir la hipotermia ¹⁰¹. A su vez, complejos trastornos pueden ocurrir debido a la hipovolemia, hipotermia e infusión de grandes

volúmenes de hemoderivados, como la hiperkaliemia y la hipocalcemia, siendo ésta última la más frecuente y se asocia a la toxicidad del citrato, que es más exacerbada durante el THO debido al descenso del metabolismo del citrato y se relaciona con una reducción de la contractilidad cardíaca, vasodilatación y exacerbación del sangrado ¹⁰².

La reanimación convencional con grandes volúmenes de fluidos puede conducir a coagulopatía dilucional. Para mitigar esta situación se han introducido estrategias transfusionales con mayor ratio plasma y plaquetas en relación a hemafíes concentrados, simulando sangre completa. Aunque algunos estudios observacionales no aleatorizados han encontrado que estos ratios mejoran la supervivencia en pacientes con sangrado masivo, *The European massive transfusión guideline* de 2010 no dio recomendación específica sobre dicho ratio ^{102,103}.

1.6.5. FACTORES PREDICTORES DE SANGRADO/ TRANSFUSION EN EL THO:

Múltiples grupos de investigación han intentado identificar a los pacientes que presentan un elevado riesgo de sangrado intraoperatorio y así definir factores de riesgo de sangrado o transfusión. Los factores de riesgo de transfusión no son necesariamente factores de riesgo de sangrado ya que la transfusión no depende sólo de las pérdidas hemáticas, mientras que los factores de riesgo de sangrado por lo general son también factores de riesgo de transfusión. Estos factores son difíciles de determinar y muy heterogéneos, variando enormemente de unos estudios a otros, posiblemente en relación con las distintas políticas transfusionales empleadas, factores quirúrgicos y de selección de los pacientes entre en los diferentes centros de trasplante. La mayoría de los estudios son retrospectivos y entre los principales factores preoperatorios e intraoperatorios de riesgo de sangrado y transfusional encontramos ^{92, 104-111}:

La **edad avanzada**; la **etiología** de la enfermedad hepática, siendo mayor el riesgo de sangrado en pacientes con enfermedad crónica activa o Hepatitis Fulminante que con Colangitis Esclerosante, Cirrosis Biliar Primaria y Hepatocarcinoma, donde se ha detectado un estado hipercoagulabilidad ¹⁰⁷; la **severidad de la enfermedad hepática**, definida por la escala Child Pugh parece

tener una mayor correlación con el sangrado que la escala MELD **108** y la existencia de Hipertensión portal por el gran desarrollo de vasos colaterales con la existencia de sangrado por varices esofágicas; la existencia de **complicaciones de la cirrosis**, principalmente antecedentes de episodios de sangrado por varices esofágicas; la existencia de antecedentes de **cirugías previas**, **retroplante** o la **obesidad** pueden dificultar la realización técnica y aumentar el riesgo de sangrado.

A su vez, una serie de **parámetros analíticos preoperatorios** se han asociado con un mayor riesgo de sangrado o transfusional, aunque los resultados son controvertidos en cuanto a su valor predictivo:

- Las **cifras bajas de hemoglobina** preoperatoria constituyen uno de los principales factores de riesgo de transfusión intraoperatorio durante el THO. Sus cifras como predictor son difíciles de determinar, aunque un estudio define niveles de $Hb > 11,9 \text{ g/dl}$ como un factor protector de politransfusión, determinado en este estudio como una transfusión masiva > 8 unidades de hemáties.
- El alargamiento de los tiempos de coagulación, principalmente el **TP e INR** pueden ser un factor de riesgo de transfusión si se siguen guías transfusionales que corrigen los tiempos de coagulación alargados o las cifras de plaquetas sin la existencia de un sangrado pero su valor predictivo de sangrado es escaso al no reflejar la situación real del estado hemostático "re-equilibrado" del paciente hepatópata donde la reducción del sistema pro-hemostático se compensa con la reducción paralela del sistema anti-hemostático, siendo normal la generación de trombina, el objetivo final de la coagulación. De igual modo el recuento plaquetario no aporta información sobre la funcionalidad o actividad plaquetaria que incluso puede estar elevada.
- La **hipofibrinogenemia** se asocia con un mayor riesgo de sangrado y transfusión, al tratarse de un factor central en el nuevo "modelo celular" de la hemostasia y de los más vulnerables al ser el primer factor que desciende a niveles subóptimos de forma precoz en un la hemorragia masiva o en la coagulopatía dilucional. A su vez, El TT y los niveles de fibrinógeno se ven

alteradas por la utilización de sustancias coloidales y por la existencia de elevados niveles de PDF.

- La **disfunción renal** con niveles de Cr sérica elevada y la **hipoalbuminemia** se ha asociado en algunos estudios a un mayor riesgo de sangrado y transfusión, al igual que los niveles bajos de **Factor V**, que se relacionan directamente con la funcionalidad hepática. Entre otros parámetros identificados encontramos los niveles de **PDF**.

Entre los factores de riesgo de sangrado intraoperatorio identificados encontramos que la **duración global elevada de la cirugía**, generalmente mayor de 7 horas es un factor constante en la mayoría de los estudios asociado a un mayor riesgo de sangrado, a su vez la elevada **duración de la fase anhepática** y **los tiempos de isquemia prolongados** se han asociado con un mayor riesgo de sangrado. **Los factores humanos**, como la experiencia y destreza del equipo quirúrgico también influye positivamente en reducir las pérdidas hemáticas. A su vez, cifras elevadas de **PVC al inicio y durante la intervención** se han asociado a un mayor riesgo de sangrado ¹⁰⁶.

En un estudio retrospectivo, MaCluskey et al identificaron mediante en un estudio multivariante de regresión logística 7 parámetros preoperatorios como factores de riesgo independientes de transfusión de > de 6 C. Hematíes, entre los que destacaron cifras bajas de Hb (<10 g/dl), Edad > 40 años, INR >2; plaquetas < 70x 10⁹; albumina < 28 g/l; creatinina >120 mmol/l y retransplantados. A raíz de estos datos se elaboró un índice de riesgo transfusional. La problemática de este estudio es que no se tuvieron en cuenta factores como la existencia de hipertensión portal, el empleo de fármacos hemostáticos como los antifibrinolíticos ni la técnica quirúrgica empleada. Los mismos autores señalaron que la validación de este índice de riesgo puede no ser aplicables a otros centros debidos a la variabilidad que existe en el manejo de la coagulación intraoperatoria, la intervención quirúrgica realizada y de los criterios transfusionales empleados ¹¹¹.

1.6.6. MEDIDAS PARA REDUCIR LA TRANSFUSION:

Entre las principales medidas para reducir la transfusión intraoperatoria durante el THO, encontramos:

- 1)-Mejoras en las técnicas quirúrgicas: Técnica clásica versus Piggy back
- 2)-Recuperador de sangre intraoperatorio
- 3)-Mejoras en las técnicas anestésicas:
 - Monitorización de la coagulación: Pruebas convencionales vs TEG
 - Terapias restrictivas de volumen.
 - Fármacos prohemostáticos.

6.5.1. Mejoras en la técnica quirúrgica:

Además de una mayor experiencia y destreza quirúrgica, en cuanto a la técnica quirúrgica clásica, donde la vena cava inferior es clampada a nivel infra y suprahepático para luego ser liberada y extirpada junto con el hígado enfermo, hay dos adaptaciones que han disminuido el sangrado intraoperatorio y por tanto los requerimientos transfusionales. El primero de esos cambios fue a principios de los años 80, con la introducción de una derivación veno-venosa por medio de una bomba centrífuga que deriva la de los territorios de la vena cava inferior y portal, para mandarla al territorio de la cava superior, generalmente una vena axilar. Este sistema de bypass reduce la congestión de la circulación esplácnica, retroperitoneal y renal mejorando considerablemente la hemodinámica y el riesgo de desarrollo de insuficiencia renal, y se determinó que reducía considerablemente las pérdidas hemáticas ^{112,113}.

El segundo gran avance quirúrgico fue la introducción de la llamada técnica piggy-back, donde se preserva la vena cava del paciente, realizándose una disección de los vasos retrohepáticos que drenan directamente a la cava, manteniendo clampado de forma parcial el flujo en la cava, lo que implica un menor deterioro hemodinámico al facilitar el retorno del territorio inferior y renal, a su vez se asocia con una reducción de los tiempos quirúrgicos, tanto global como de las fases anhepática y el tiempo de isquemia caliente ¹¹⁴⁻¹¹⁷. A su vez a esta técnica puede asociarse un shunt portocava temporal que se realiza una vez iniciada la fase anhepática, para derivar de forma transitoria la sangre

desde el territorio portal a la cava, con el cual se reduce la congestión esplácnica y por tanto el desarrollo de edema intestinal que puede entorpecer el campo quirúrgico, mejorar la hemodinámica al mejorar la precarga por el retorno esplácnico y a su vez se ha asociado a un aumento en el nivel de las plaquetas circulantes sobre todo en pacientes que presentaban previamente una hipertensión portal con esplenomegalia, al presentar el sistema de derivación una menor resistencia favoreciendo una reducción del secuestro plaquetario en el bazo ¹¹⁸.

Entre otros avances que se han producido en los últimos encontramos las mejoras técnicas del instrumental quirúrgico. Entre ellos destacamos los dissectores ultrasónicos como el CUSA® (Cavitrón Ultrasonic Surgical Aspirator) que mediante vibraciones de alta frecuencia produce ruptura de células con alto contenido en agua, como los hepatocitos y fragmentación del parénquima permitiendo su separación de los vasos biliares y sanguíneos; el Ligasure® es un dispositivo hemostático que puede sellar vasos sanguíneos de hasta 7 mm de diámetro mediante la desnaturalización del colágeno y la elastina de la pared del vaso y en el tejido conectivo que lo rodea y el desarrollo de agentes hemostáticos tópicos que incluyen la celulosa oxidada, esponjas de gelatina absorbible, colágeno microfibrilar y sellantes de fibrina ¹¹⁹.

6.5.2. Técnicas de recuperación perioperatoria de sangre:

La utilización de un recuperador intraoperatorio de sangre autóloga se ha convertido en una importante herramienta de conservación de sangre de banco. Para la recogida de la sangre del campo quirúrgico se requiere de un aspirador quirúrgico de doble luz, uno para succionar la sangre del campo quirúrgico y otro añade un volumen predeterminado de solución salina heparinizada. Este aspirado puede provocar injuria por estrés lo que conlleva a hemólisis o una reducción en la vida media del hematíe. Esta complicación se minimiza si reducimos la presión de succión del aspirador incluso se han desarrollado aspiradores que regulan la presión de aspiración en función de la cantidad de aire que se aspira. La dilución de la sangre durante el aspirado con suero salino también ha demostrado reducir el estrés durante la succión La sangre anticoagu-

lada se pasa posteriormente por un filtro y es recogido en un reservorio. La separación de los componentes sanguíneos se consigue mediante centrifugación y posteriormente se lava y se filtra a través de una membrana semipermeable que retira hemoglobina libre, plasma, plaquetas, leucocitos y anticoagulante. Los concentrados de hematíes obtenidos se mezclan con una solución salina con un hematocrito resultante del 50-80% ¹²⁰.

El empleo del recuperador de sangre ha sido avalado en muchos estudios para reducir los requerimientos transfusionales durante el trasplante hepático ¹²¹⁻¹²³, incluso ha contribuido a evitar la transfusión por completo en pacientes testigos de jehová que rechazan la transfusión de hemoderivados ¹²⁴. En una revisión de la Cochrane del año 2006 se concluyó que el empleo de un recuperador de células en procedimientos quirúrgicos con alto riesgo de sangrado como el THO, puede ser efectivo para reducir los requerimientos de hemoderivados de banco ¹²⁵.

Indicaciones del recuperador de células: Según la guía de la AAGBI (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) ¹²⁶, las indicaciones son:

- Pérdida anticipada de sangre $\geq 1000\text{ml}$ o $>20\%$ del volumen vascular.
- Pacientes con un Hto bajo o con un mayor riesgo de sangrado.
- Pacientes con múltiples anticuerpos de grupos sanguíneos raros.
- Pacientes que rechazan la transfusión alogénica.

Complicaciones del empleo de recuperador de células: El empleo de un recuperador no está ausente potenciales complicaciones del uso del recuperador de células son raras y los estudios no han demostrado que incrementen las complicaciones de los pacientes que la reciben. Cuando los pacientes se transfunden con grandes volúmenes, esto se acompaña frecuentemente con coagulopatía, ya que en el proceso de lavado las plaquetas y factores de coagulación son descartadas. Un lavado incompleto que puede favorecer contaminación con citoquinas leucocitarias activadas u otros microagregados que pueden favorecer la aparición de reacciones febriles no inmunolíticas. Se han descrito casos de embolia gaseosa en relación con su uso sin repercusión clínica La contaminación microbiológica es otra preocupación. Esta puede ser procedente de la propia piel del paciente o ambiental. Para ello debe asegurarse el

completo aislamiento del circuito y reinfundir la sangre del reservorio en las primeras 6 horas de su recogida. La contaminación con contenido gástrico de la sangre del campo o la sepsis tras varios estudios recientes ya no se considera una contraindicación absoluta de su utilización. Si hubiese contaminación del campo es imprescindible evitar el aspirado de restos fecales, administrar antibióticos de amplio espectro y aumentar el suero salino de lavado ^{127,128}.

En cuanto a la posible contaminación por células tumorales de los pacientes sometidos a THO por hepatocarcinoma, la recuperación de sangre supone una contraindicación por el posible riesgo de diseminación sistémica de células tumorales. Los estudios demuestran que el campo quirúrgico está contaminado frecuentemente con células tumorales, lo que supone un riesgo potencial de diseminación, pero de forma experimental se ha demostrado que la adición de un filtro leuco-depleccionador es capaz de retirar las células cancerígenas que contaminan la sangre recogida ¹²⁹.

3). Técnicas anestésicas:

Destacan principalmente la monitorización estrecha de la coagulación, el empleo de terapias restrictivas de volumen y el empleo de fármacos prohemostáticos:

a). Monitorización estrecha de la coagulación durante el THO:

Tal y como se ha expuesto anteriormente, varios estudios han puesto de manifiesto que las pruebas rutinarias de coagulación, como el TP, INR, TPTA y recuento plaquetario, no reflejan adecuadamente el estatus hemostático del paciente cirrótico, supuestamente "balanceado", ni ofrecen una buena correlación con los eventos de sangrado espontáneos en pacientes cirróticos, a su vez tampoco han demostrado predecir de forma adecuada el riesgo de sangrado durante procedimientos invasivos o intervenciones quirúrgicas como el THO. Un valor de INR no refleja el mismo patrón de "anticoagulación" o riesgo de sangrado en un paciente con enfermedad hepática que un paciente anticoagulado con Acenocumarol.

Una adecuada monitorización de la hemostasia puede ser esencial para detectar anomalías de la coagulación a lo largo del tiempo y evaluar los

efectos de las terapias aplicadas. La gran mayoría de los centros guían la terapia transfusional y corrección de anomalías de la coagulación mediante alguna técnica, principalmente pruebas de laboratorio convencionales, a pesar de que tienen un escaso valor para predecir el riesgo de sangrado durante el THO, sobre todo los tiempos de coagulación, por ello existe un aumento creciente en el empleo de pruebas "a pie de cama" como el TEG o ROTEM, que se utilizan combinado con pruebas de laboratorio convencionales o en menor medida de forma aislada ¹³⁰.

Varios estudios han puesto de manifiesto las ventajas que presenta la monitorización con tromboelastografía y tromboelastometría frente a las pruebas de coagulación convencionales durante el procedimiento de THO ^{131,132}, ya que permiten obtener información dinámica de varios aspectos del proceso de formación del trombo y de la fibrinólisis, más fiable que el estudio del DD y los PDF, además de detectar coagulopatía dilucional, la existencia de efecto heparina y estados de hipercoagulabilidad aunque no se han localizado guías de práctica clínica o sumarios de evidencia donde se otorgue un papel al TEG/ROTEM en el manejo del paciente adulto con sangrado intra o post-operatorio. Existe tan sólo una leve a moderada correlación entre los valores de TEG, que emplea sangre completa y las pruebas de coagulación tradicionales, que se obtienen a partir del plasma y a pesar de ser un método que emplea sangre completa, no tiene en cuenta la dinámica de flujo sanguíneo, por ejemplo, y al emplearse un aditivo que activa la hemostasia, los trastornos de la hemostasia primaria no pueden ser adecuadamente detectados, como la enfermedad de Von Willebrand o alteraciones de la adhesión/agregación plaquetaria ¹³³.

En base a la información extraída de revisiones sistemáticas de la Cochrane sobre la transfusión guiada por TEG o ROTEM frente a las pruebas de laboratorio o la observación clínica estándar (existencia de sangrado microvascular), señalan que a pesar de que no existe realmente ningún ECC comparativo, en base a varios estudios tanto prospectivos como retrospectivos, concluyen que el TEG/ROTEM puede ser útil para realizar una terapia guiada y facilitar el manejo de un paciente sometido a THO con un sangrado no quirúrgico inexplicable, más que para identificar a pacientes con alto riesgo de sangrado, pudiendo generar una reducción de los requerimientos transfusionales, aunque no

se ha conseguido demostrar una reducción de la mortalidad o de la duración de la estancia hospitalaria ni en la UCI mediante su utilización ^{134,135}.

De igual modo, una revisión del año 2011 sobre la optimización costes-efectividad de diversos métodos aplicados durante el THO, dirigido principalmente a países con recursos bajos o medios, reconocen la utilidad y las ventajas del tratamiento guiado por TEG/ROTEM, sobre todo para detectar fibrinólisis, coagulopatía dilucional o estados de hipercoagulabilidad, pero no lo consideran esencial para mejorar los resultados, y recomiendan su utilización como un complemento, más que un sustituto de las pruebas convencionales de coagulación, principalmente el recuento plaquetario y niveles de fibrinógeno, sobre todo para el manejo de un sangrado microvascular inexplicable, más que para detectar pacientes de alto riesgo de sangrado ¹³⁶.

b).Terapias restrictivas de administración de volumen:

Los pacientes con hipertensión portal suelen tener un estado cardiocirculatorio hemodinámico, con aumento del gasto cardíaco, descenso de las RVS y una alteración en la distribución del volumen intravascular hacia la circulación esplácnica. Las medidas compresivas realizadas en el campo quirúrgico durante la disección del hígado nativo y el implante del injerto, además de los clampajes vasculares en función de la técnica, contribuyen a una reducción del gasto cardíaco y de la hemodinámica. La corrección de estas alteraciones hemodinámicas mediante la administración de grandes cantidades de cristaloides, coloides y hemoderivados, contribuyen a un deterioro de la hemostasia por hemodilución y a una sobrecarga de volumen que puede favorecer una mayor congestión venosa que predispone al paciente al sangrado ¹³⁷. Además, el uso agresivo de cristaloides diluye los factores de coagulación y las plaquetas y a su vez, la infusión de coloides como hidroxietil almidón o dextranos se ha relacionado con alteraciones de la función plaquetaria, inhibición de la polimerización de fibrina y estímulo de la fibrinólisis ^{83, 98, 99, 102}.

Varios estudios han demostrado una reducción del sangrado y por tanto de los requerimientos de hemoderivados mediante el empleo de cifras bajas de PVC durante la cirugía hepática ^{93,94,138-142}. Estas bajas cifras pueden conseguirse mediante agentes vasodilatadores, estimulando una diuresis forzada o el

empleo restrictivo de fluidos y productos sanguíneos evitando corregir de forma rutinaria las pruebas anormales de coagulación en ausencia de sangrado activo con PFC.

Una PVC bajo durante la disección hepática en el trasplante hepático se ha identificado como un factor favorecedor en reducir las pérdidas hemáticas, pero no está exenta de riesgos, entre ellos, un mayor riesgo de complicaciones como embolismo aéreo y fracaso renal ¹⁴¹, aunque los resultados son controvertidos principalmente por la falta de randomización y elevados sesgos, además la disfunción renal postoperatorio parece relacionarse más bien con las medidas agresivas realizadas, muy restrictivas de volumen y la administración de altas dosis de diuréticos o alpha-antagonistas como la Noradrenalina. De hecho, otros investigadores que emplearon técnicas restrictivas de volumen para mantener la PVC en torno a 5 mmHg no encontraron un mayor riesgo de disfunción renal ^{94,140,142}, incluso algunos investigadores asocian a las terapias restrictivas de volumen y de hemoderivados profilácticos en función de pruebas anómalas de coagulación, la realización de una flebotomía intraoperatoria de descarga de la cava para evitar la sobrecarga de volumen y así reducir la PVC, resultando en una reducción de los requerimientos transfusionales sin detectarse un riesgo mayor de disfunción renal postoperatoria ⁹³.

c).Administración de fármacos prohemostáticos:

Dentro de los fármacos prohemostáticos utilizados durante el THO encontramos los antifibrinolíticos, Factor rVIIa, Complejo protrombínico, concentrados de fibrinógeno y EPO.

Antifibrinolíticos:

El establecimiento de la hiperfibrinólisis primaria como una de las principales causas del sangrado no quirúrgico durante el THO ha resultado en un manejo terapéutico más dirigido. Los tres antifibrinolíticos más utilizados son la Aprotinina, inhibidor de la plasmina; el ácido tranexámico y el ácido amino caproico, inhibidores del plasminógeno ¹⁴³.

Aprotinina: es un polipéptido natural que se obtiene del pulmón bovino, inhibidor de la serina proteasa. A bajas dosis inhibe la plasmina y a dosis altas la

kaliceína, elastasa y Tripsina. Se metaboliza en los túbulos renales lo que puede justificar su potencial nefrotóxico. A su vez se le ha asociado un efecto antitrombótico que se consigue mediante el bloqueo selectivo de los receptores PAR 1 (Receptores activados por proteólisis) a nivel de la plaqueta, mientras que no altera otros mecanismos de agregación plaquetaria ¹⁴⁴.

Existe un gran número de estudios que avalan su utilidad para reducir la transfusión tanto en cirugía cardíaca, ortopédica y el THO. En 1989 se publicó el primer estudio sobre el empleo de aprotinina en pacientes sometidos a THO, donde encontraron que su empleo redujo significativamente las pérdidas hemáticas, el consumo de hemoderivados y la duración de la cirugía ¹⁴⁵. Varios estudios posteriores han corroborado estos resultados ^{146,147}, aunque también han sido desafiados en otros estudios, que no determinaron diferencias en el consumo de hemoderivados entre los grupos tratados con Aprotinina y con placebo ^{148,149}. Posteriormente, en un gran estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego y randomizado, en 141 pacientes sometidos a THO, empleándose varios regímenes de dosificación de Aprotinina (grupo de bajas dosis y grupo de altas dosis) además de un grupo control tratado con placebo, hubo una reducción significativa de las pérdidas sanguíneas y del consumo de hemáties en ambos grupos tratados con Aprotinina, mayor en aquellos que recibieron dosis más altas, aunque no se detectaron diferencias en el consumo de PFC, C.plaquetas ni crioprecipitado con respecto al grupo placebo ¹⁵⁰.

A la aprotinina se le atribuye también un cierto efecto antiinflamatorio, o que podría explicar los efectos beneficiosos sobre la hemodinámica, con un mayor requerimiento intraoperatorio de vasopresores y reducción del síndrome de post-reperusión en el THO. También podría explicar la reducción en el daño del injerto que se ha evidenciado en algunos estudios ¹⁵¹⁻¹⁵³.

El balance riesgo-beneficio de este fármaco está actualmente en entredicho sobre todo porque entre las reacciones adversas graves halladas, destacan reacciones de anafilaxia, con una incidencia que, en caso de administración repetida, puede llegar a ser del 5% ¹⁴³; y la aparición de disfunción renal y de eventos cardiovasculares, evidenciados en dos estudios epidemiológicos recientes en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea coronaria, además de la interrupción del ensayo clínico BART, al encontrarse un incremento de riesgo

de mortalidad en el brazo de aprotinina, provocó en 2007 la retirada cautelara de este medicamento¹⁵⁴, a pesar de que un ensayo prospectivo multicéntrico señaló que no se había demostrado un aumento de disfunción renal postoperatoria, sino que la aprotinina ofrecía posiblemente una cierta protección renal cuando se administraba durante el THO ¹⁵⁵.

Análogos de la Lisina: inhiben la conversión de plasminógeno a Lisina, ejerciendo una unión reversible con los sitios de unión (lisina) del plasminógeno a la fibrina. A diferencia de la Aprotinina, carecen de actividad antiinflamatoria. Encontramos 2 tipos:

Ácido Épsilon Amino Caproico (EACA): En un estudio de 97 trasplantes hepáticos, de los cuales 20 desarrollaron una fibrinólisis severa y tratados con 1g de EACA, se demostró una inhibición completa de la fibrinólisis con mejoría de los parámetros Tromboelastográficos¹⁵⁶. El mismo grupo demostró que dosis más pequeñas de EACA fueron también efectivos para tratar la fibrinólisis ¹⁵⁷. Posteriormente, varios estudios demostraron escasos beneficios de EACA en el THO, pero su valor es reducido al tratarse de estudios retrospectivos que implicaron un escaso número de pacientes^{158,159}. En un ECC, donde se empleó EACA en perfusión 16/mg/h fue comparado con placebo y tranexámico, pero no se detectó una reducción significativa de los requerimientos transfusionales comparado con el grupo de placebo ¹⁶⁰.

Ácido Tranexámico: Se ha sugerido que el A. Tranexámico presenta una actividad antifibrinolítica mayor que el EACA. Al igual que el EACA, se excreta sin modificar a nivel renal. En 1996 fue empleado por primera vez en el THO en un ECC con placebo en 45 pacientes sometidos a THO empleándose una dosis de 40mg/kg/h hasta una dosis máxima de 20 g, Se administró simultáneamente una solución de heparina-dipiridamol porque había preocupación por el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Los requerimientos transfusionales de todos los hemoderivados disminuyeron con respecto al grupo control ¹⁶¹. En otro ECC comparado con placebo, de 32 pacientes sometidos a THO no presentaron una reducción de los requerimientos transfusionales, aunque hubo corrección de la

fibrinólisis medible con tromboelastografía ¹⁶². En otro Ensayo clínico relativamente grande, de 127 pacientes sometidos a THO, controlado con Placebo y comparativo entre EACA y A. Tranexámico (10mg/kg/h), ha demostrado una reducción de la fibrinólisis medido por TEG y una reducción significativa en el consumo de Concentrado de hematíes, mayor en el grupo del A. Tranexámico con respecto al grupo de EACA y el grupo control. No se detectaron diferencias en el consumo de PFC, C. Plaquetas ni crioprecipitados entre los tres grupos ¹⁶⁰. Más recientemente el mismo grupo investigador ha comparado la eficacia del A. Tranexámico y la Aprotinina en un estudio doble ciego, prospectivo y randomizado, de 127 pacientes sometidos a THO. No se detectaron diferencias significativas en el consumo de hemoderivados, las pruebas de coagulación introoperatorias y en las primeras 24 horas postrasplante, ni tampoco en la aparición de complicaciones trombóticas, reintervenciones y mortalidad. Las diferencias entre los distintos estudios pueden deberse a la dosis utilizada de TA que varían entre 2mg/Kg/hr hasta 40mg/kg/hr. Aún así, parecen indicar que el A. Tranexámico suprime fibrinólisis y puede reducir el consumo de hemoderivados, aunque la dosis óptima aún está por establecer ¹⁶³.

Muchos autores sugieren evitar antifibrinolíticos de forma profiláctica en pacientes con CBP, CEA y Fracaso hepático agudo ya que pueden presentar un estado de hipercoagulabilidad [Ben Ari, Molenaar, Xia Groenland]. Se han publicado muchos casos clínicos de complicaciones trombóticas y tromboembólicas en el THO, tales como tromboembolismo pulmonar, trombosis portal y trombosis de la arteria hepática, asociadas a la utilización de EACA y Aprotinina. No hay publicados casos de complicaciones tromboembólicas asociadas con el TA. Pero también hay muchas publicaciones de complicaciones tromboembólicas similares en pacientes sometidos a THO que no recibieron drogas antifibrinolíticas. En un metanálisis y revisión sistemática de todos estos estudios, se ha estudiado la eficacia y los riesgos de los antifibrinolíticos durante el THO, concluyendo que no existe riesgo aumentado de complicaciones trombóticas

164.

Complejo de Fibrinógeno:

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática soluble, sintetizado en el hígado cuyos niveles normales en un paciente sano varían entre 2-4 g/L con una vida media entre 72 y 120 horas, precursores de la fibrina y sustrato fisiológico de tres enzimas, la trombina, la plasmina y el F XIII. El fibrinógeno es el factor de coagulación más vulnerable, ya que es el primer factor que desciende a niveles subóptimos de forma precoz en un la hemorragia masiva o en la coagulopatía dilucional inducida por cristaloides o coloides ^{165, 166}. Aunque no se conocen los niveles mínimos necesarios para reducir el sangrado por coagulopatía, The European Guidelines recomienda mantener niveles por encima de 1-1,5g/L, y los niveles son inferiores a 1g/L deben corregirse con PFC, crioprecipitados o concentrado de fibrinógeno¹⁰³. Una elevada ratio fibrinógeno/ concentrados de hemafíes ha sido asociada con una reducción de mortalidad en traumatismos de heridos de guerra ¹⁶⁷ y niveles superiores a 3 g/l pueden compensar incluso un bajo número de plaquetas ¹⁶⁸.

Los concentrados de fibrinógeno humano están liofilizados e inactivados viralmente. Se reconstituyen típicamente con 50 ml de agua estéril hasta una concentración final de 20 g/L (cada vial contiene 1 gramo), una concentración hasta diez veces mayor que el PFC, donde cada unidad contiene de media 2g/L, aunque estos niveles son muy variables encontrándose en un rango de 0,9 a 3,6 g/L. La transfusión de PFC puede ser insuficiente para aumentar el nivel de fibrinógeno plasmático (30 ml/Kg de plasma incrementa 1 g/l el nivel de fibrinógeno Por el contrario, la administración de concentrado de fibrinógeno aumenta más eficazmente sus niveles plasmáticos ¹⁶⁹.

Los concentrados de fibrinógeno se desarrollaron inicialmente para el tratamiento de la hipofibrinoginemia congénita aunque su empleo se ha extendido al manejo del sangrado masivo donde se detecta una hipofibrinoginemia adquirida que puede ser por consumo o fibrinólisis, o bien una disfibrinoginemia, donde existe una alteración cualitativa del fibrinógeno. Se indican para mantener los niveles plasmáticos por encima de 1g/dl o como parte de una terapia guiada con TEG o ROTEM, en cuyo caso estaría indicado cuando en el EXTEM el MCF<50mm y en el FIBTEM el MCF<12 mm ¹⁷⁰.

Entre las ventajas que presentan con respecto al PFC encontramos una rápida disponibilidad con un tiempo de infusión más rápida al requerir un menor volumen y sin necesidad de descongelación, además presenta un menor riesgo de sobrecarga de volumen y un mayor perfil de seguridad ya que no requiere compatibilidad AB0 y presenta un menor riesgo de Transmisión patógena y de TRALI, aunque se sabe que los niveles de fibrinógeno se elevan rápidamente tras cirugía mayor incluso sin la administración intraoperatoria de la misma y el efecto de la administración intraoperatoria sobre los niveles postoperatorios de fibrinógeno no se conocen en la actualidad, existe cada vez más evidencia científica de que el uso precoz de concentrado de fibrinógeno reduce la hemorragia y de la transfusión de C.Hematíes incluso en intervenciones de THO, sin aumento de complicaciones tromboticas ¹⁷¹⁻¹⁷⁵. En una revisión de los trabajos publicados sobre el manejo de la coagulopatía en la hemorragia masiva perioperatoria que incluye procedimientos de THO se determina que el complejo de fibrinógeno presenta una eficacia consistente en el manejo de la hemorragia masiva y en la corrección del perfil hemostático, pudiendo reducir o incluso sustituir el empleo de PFC con un bajo riesgo de desarrollo de complicaciones tromboticas, pero concluyen que se requiere de una mayor evidencia científica mediante adecuados ensayos clínicos controlados, al tratarse la mayoría de los estudios de series retrospectivos o prospectivos con ausencia de grupo control ¹⁰³.

Factor VII Recombinante:

Fue desarrollado a finales de los años 90 para tratar a hemofílicos. Está siendo utilizado en la actualidad en múltiples procesos, incluyendo la cirrosis, como tratamiento y profilaxis del sangrado. El rFVIIa juega un papel central en la hemostasia, uniéndose al factor tisular a nivel de la lesión vascular favoreciendo la reacción plaquetaria y el inicio de las reacciones del sistema de coagulación. En los últimos años se ha estudiado la eficacia y seguridad del rFVIIa durante el THO, pero su utilidad ha sido más difícil de determinar debido en parte a su alto coste y el posible riesgo de complicaciones tromboticas, que se estiman en un 6% y se relacionan principalmente con la presencia de factor tisular expuesto anormalmente en el endotelio enfermo. Las complicaciones tromboticas ocurren con más frecuencia en el territorio arterial, incluyendo accidentes

vasculares cerebrales y síndromes coronarios agudos, mientras que las complicaciones tromboticas venosas incluyen TVP y TEP ^{176,177}.

En varios ECC realizados controlados con placebo que estudian la eficacia de su administración preoperatoria y perioperatoria, hubo un incremento pequeño pero significativo de los pacientes que no requirieron ninguna unidad de C.Hematíes, pero no pudieron demostrar que la administración profiláctica al inicio del procedimiento conllevara a una reducción significativa de los requerimientos transfusionales de hematíes, a pesar de demostrar eficacia en mejorar los tiempos de coagulación (TP-INR) y una duración mayor de niveles de FVII detectables en plasma, aunque de forma transitoria. Estos resultados nuevamente pueden reflejar las deficiencias que tienen las pruebas de coagulación tradicionales en predecir el riesgo de sangrado en la enfermedad hepática. Los mismos autores recomiendan la realización de nuevos ensayos controlados con medidores más precisos del riesgo de sangrado, como el test de generación de Trombina o el TEG ¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. Dado los altos costes y la posibilidad de complicaciones tromboticas en relación a su uso, hace que su utilización profiláctica durante el THO no esté del todo justificada y sólo debe emplearse como tratamiento de rescate en caso de hemorragia masiva ¹⁸¹.

Complejo de concentrados protrombinicos:

Son derivados plasmáticos, liofilizados y viralmente inactivados que contienen cantidades variables de factores de coagulación II, VII, IX y X, obtenidos de pool de plasma de al menos mil donantes. Dependiendo de su concentración en factor VII, los CCP se dividen en CCP de 3 factores (bajas concentraciones de factor VII) y de 4 factores (altas concentraciones de factor VII). Los CCP contienen mayor concentración de factores de coagulación que el PFC (1.00 veces más). De hecho, una unidad de PFC (250 ml, aproximadamente) solo contiene 0,5-1 U/mL, de todos los factores plasmáticos. Ofrece una serie de ventajas frente al PFC, entre los que destaca una reducción en el volumen a trasfudir, se conserva a temperatura ambiente, no requiere compatibilidad ABO y reduce el tiempo necesario para la transfusión además eliminar prácticamente el riesgo de transmisión patógena y el desarrollo de TRALI ¹⁸².

La indicación principal es para la reversión urgente de pacientes anticoagulados con acenocumarol o con wafarina y en pacientes con hemofilia B, aunque ha sido utilizado en el sangrado perioperatorio no relacionado con tratamiento con antagonistas de la vitamina K y podría ser útil para el tratamiento de hemorragias perquirúrgicas no relacionadas con la ingesta de antagonistas de la vitamina K ¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Su aplicación en la enfermedad hepática terminal y el THO se ha propuesto pero existen escasos estudios en estas áreas, debido en gran parte al posible riesgo trombogénico de estos complejos y al especial estado hemostático del paciente hepatópata. Este potencial trombótico de estos complejos se ha reducido gracias a la adición de inactivadores como la Heparina, ATIII, Proteína S y C ¹⁸⁶. Un solo estudio observacional investigó la eficacia del CCP en mejorar la coagulación, revertir o prevenir el sangrado en 22 pacientes con insuficiencia hepática grave. El INR se normalizó 10 minutos después de la infusión y la respuesta clínica (prevención, disminución o cese del sangrado) fue considerada muy buena o buena en el 100% de los pacientes ¹⁸⁷.

JUSTIFICACION

JUSTIFICACION:

De forma tradicional, el THO se ha asociado con grandes pérdidas de sangre perioperatorias derivado del delicado y complejo estado basal del sistema hemostático, las complejas alteraciones hemostáticas que acontecen durante el propio procedimiento y el traumatismo quirúrgico, predominando el sangrado en dos puntos claramente diferenciados como son el periodo de disección del hígado nativo y la reperusión del nuevo hígado ^{30,31}.

En las últimas décadas se ha experimentado un descenso en el sangrado y en el uso de hemoderivados durante el THO y ya no es infrecuente la realización de THO sin la necesidad de transfusiones alogénicas, aunque esto debiera convertirse en la norma ⁷⁰. Esta tendencia a la reducción transfusional se debe a varios factores como la selección más precoz de los pacientes a trasplantar, mejoras en la preservación de los injertos, mejoras en las técnicas quirúrgicas y mejoras en los cuidados anestésicos, así como un mejor entendimiento del sistema hemostático del paciente hepatópata y elaboración de protocolos transfusionales más restrictivos. Aun así, no es infrecuente la realización de transfusiones masivas secundarias a grandes sangrado ^{70,106,134}.

Reducir los requerimientos transfusionales es esencial ya que estudios recientes han demostrado que las transfusiones, especialmente de plasma y plaquetas, se asocian con un descenso significativo de la supervivencia a un año y un ascenso de la morbilidad del paciente sometido a THO ⁶¹⁻⁶⁸, pero se ha puesto de manifiesto que existe una gran heterogeneidad interhospitalaria en cuanto a la tasa de enfermos transfundidos y el volumen medio transfundido. Esta disparidad que se da entre los distintos centros hospitalarios, no puede ser explicada exclusivamente por determinadas características preoperatorias del paciente y por las técnicas quirúrgicas sino que en gran parte se debe a diferencias en los cuidados anestésicos de cada institución, determinado principalmente por el manejo de los fluidos, los indicadores y criterios de transfusión empleados y la utilización de agentes farmacológicos pro-hemostáticos ^{54, 55}.

No existe consenso actualmente en el manejo anestesiológico durante el THO, sobre todo en la práctica transfusional y la monitorización de la coagulación ⁵⁶. La validez de las pruebas convencionales de la coagulación para predecir posibles eventos hemorrágicos durante el THO está en debate ^{77,78}, sobre todo en pacientes con hepatopatía crónica que presenta un particular estado hemostático, considerado balanceado, por el descenso paralelo tanto de factores prohemostáticos como de factores anti-hemostáticos y a pesar de tiempos de coagulación alargados, TPTA y TP, la generación de trombina puede ser normal ^{41,42}. Además, el tiempo que se tarda en obtener los resultados, que puede ser de hasta 45-60 minutos puede suponer que transcurrido ese tiempo la situación del paciente sea totalmente distinta a la de la extracción de la muestra por progresión de la coagulopatía o por administración empírica de fármacos procoagulantes o hemocomponentes ^{75,76}.

Por ello está ganando cada vez más aceptación el empleo de Tromboelastografía durante el THO, pero muchos expertos no lo consideran esencial para mejorar los resultados y recomiendan su utilización como un complemento, más que un sustituto de las pruebas convencionales de coagulación, principalmente el recuento plaquetario y niveles de fibrinógeno ¹³⁶, además, tal y como se ha explicado anteriormente, una serie de revisiones reconocen que su empleo puede conllevar a una reducción de los requerimientos transfusionales, pero no se ha conseguido demostrar una reducción de la mortalidad o de la duración de la estancia hospitalaria y en la UCI mediante su empleo ^{134,135}. Desgraciadamente en nuestro centro hospitalario no disponemos de esta tecnología.

La transfusión de sangre puede ser necesario en caso de un sangrado activo y masivo, pero el empleo profiláctico de productos sanguíneos, principalmente el PFC es controvertido variando enormemente entre los diferentes centros hospitalarios. La problemática del empleo de PFC se debe principalmente a que no se corrigen adecuadamente los tiempos de coagulación en los pacientes hepatopatas, sobre todo si estos tiempos están mínimamente alargados y a menos que se utilicen dosis muy elevadas ⁸⁴⁻⁸⁹. Algunos autores defienden evitar la transfusión de PFC por completo en ausencia de sangrado microvascular (no quirúrgico) independientemente de los tiempos de coagulación y han

puesto de manifiesto en sus estudios que la transfusión de grandes cantidades de PFC puede aumentar los requerimientos de C.Hematíes, ya que no sólo no es útil para corregir los tiempos de coagulación durante el THO, sino que puede ser contraproducente al provocar una sobrecarga de volumen y un incremento en la PVC y presión portal, pudiendo conllevar a un mayor riesgo de sangrado durante la disección abdominal ⁹⁰⁻⁹⁴, mientras que otros centros defienden su empleo profiláctico en función de parámetros de Tromboelastografía o de pruebas de laboratorio e incluso para mantener una expansión activa de volumen para el mantenimiento hemodinámico ^{130-132,136}.

Los pacientes con hipertensión portal suelen tener un estado cardiocirculatorio hemodinámico, con aumento del gasto cardiaco, descenso de las RVS y una alteración en la distribución del volumen intravascular hacia la circulación esplácnica, y por las medidas compresivas realizadas en el campo quirúrgico durante la disección del hígado nativo y el implante del injerto, además de los clampajes vasculares en función de la técnica, contribuyen a una reducción del gasto cardiaco y de la hemodinámica. La corrección de estas alteraciones hemodinámicas mediante la administración de grandes cantidades de cristaloideos, coloides y PFC contribuyen a un deterioro de la hemostasia por hemodilución y a una sobrecarga de volumen que como se ha expresado anteriormente, puede favorecer una mayor congestión venosa que predispone al paciente al sangrado ¹³⁷. Además, el uso agresivo de cristaloideos diluye los factores de coagulación y las plaquetas y a su vez, la infusión de coloides como hidroxietilalmidón o dextranos se ha relacionado con alteraciones de la función plaquetaria, inhibición de la polimerización de fibrina y estímulo de la fibrinólisis ^{83, 98, 99, 102}. Mantener una PVC bajo durante la disección hepática en el trasplante hepático se ha identificado como un factor favorecedor en reducir las pérdidas hemáticas, e investigadores que emplearon técnicas restrictivas de volumen, que incluyeron evitar la transfusión profiláctica de PFC en ausencia de sangrado microvascular, encontraron una reducción de los requerimientos transfusionales sin detectarse un riesgo mayor de disfunción renal postoperatoria ^{94,140,142}.

Varios grupos de investigación han intentado identificar a los pacientes que presentan un elevado riesgo de sangrado intraoperatorio y así definir factores preoperatorios e intraoperatorios de riesgo de sangrado o transfusión que podrían ser una herramienta útil en planeamiento y optimización de aquellos pacientes que estén en riesgo de un mayor sangrado permitiendo así disponer de técnicas anestésicas, farmacológicas y de estrategias quirúrgicas, encaminados a reducir el sangrado durante el procedimiento ^{92,108-111}. El problema de la mayoría de estos estudios es que frecuentemente los pacientes con fracaso hepático agudo y fracaso hepático crónico se analizan juntos, al igual que los pacientes con hepatopatía crónica de origen parenquimatosa se analizan conjuntamente con pacientes con hepatopatía colestásica o hepatocarcinoma. A su vez, las diferencias en la técnica quirúrgica desempeñada, y la falta de consenso en los criterios y prácticas transfusionales han puesto de manifiesto que cualquier factor predictivo validado para un centro de THO puede no ser aplicable en otro, de ahí la importancia de que cada centro de THO analice los posibles factores de riesgo ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Con este trabajo se pretende describir y analizar la actitud transfusional durante el THO en nuestro centro hospitalario y determinar la eficacia de la implantación de un nuevo protocolo transfusional durante el THO en reducir los requerimientos transfusionales además de identificar factores de riesgo de transfusión, exclusivamente en pacientes con hepatopatía crónica parenquimatosa, al presentar un perfil hemostático diferente de los pacientes con hepatopatía aguda y crónica no parenquimatosa, frecuentemente analizados juntos en otros estudios, la principal indicación de THO en nuestro centro

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS:

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal consiste en describir la actitud y el manejo transfusional intraoperatoria actual del centro hospitalario Carlos Haya, en pacientes sometidos a THO mediante técnica piggy back y shunt porto cava-temporal, indicado única y exclusivamente por hepatopatía crónica parenquimatosa, analizando comparativamente la efectividad y validez de un nuevo protocolo transfusional implementado en éste centro en el año 2010 para reducir el consumo de Hemoderivados con respecto al anterior protocolo transfusional .

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Describir la evolución de las pruebas de coagulación rutinarias realizadas durante las distintas fases del procedimiento de THO, fase de hepatectomía, anhepática, postreperfusión y neohepática y comparar estos valores entre ambos grupos.

Valorar si la implantación del Protocolo Transfusional del año 2010, más restrictivo en el consumo de hemoderivados con respecto al anterior protocolo, ha podido influir en la morbilidad postoperatoria inmediata y en la mortalidad a los 6 meses del procedimiento.

Identificar posibles factores preoperatorios e intraoperatorios de riesgo de transfusión en cada cohorte que podrían ser una herramienta útil en planeamiento y optimización de aquellos pacientes que estén en riesgo de transfusión permitiendo así disponer de técnicas anestésicas, farmacológicas y de estrategias quirúrgicas, encaminados a reducir la transfusión y sangrado durante el procedimiento.

MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y METODOS:

4.1. Diseño y grupos del estudio:

Se trata de un estudio de cohortes ambispectivo entre dos grupos de pacientes con hepatopatía crónica parenquimatosa por VHC, VHB, Enolismo y Criptogenética, sometidos a THO mediante técnica piggyback con shunt portocava temporal, en el centro hospitalario Carlos Haya de Málaga durante el periodo 2006-2012. Estos dos grupos de pacientes son los siguientes:

Grupo A: Pacientes sometidos a THO guiados con el *Protocolo transfusional actualizado en el año 2004* (anexo 1). Este grupo de pacientes ha sido recogido de forma retrospectiva y lo conforman pacientes sometidos a THO en el periodo entre Enero 2006 y Mayo 2009. Este periodo se justifica por:

- Hasta el periodo 2003-05, no se emplea rutinariamente el shunto porto-cava en todos los pacientes sometidos a THO.
- Hasta el periodo 2005-06 no se introdujo la administración del ácido tranexámico de forma reglada y profiláctica para el tratamiento y prevención de la hiperfibrinólisis, uno de los mecanismos más frecuente de coagulopatía que acontece durante el THO.
- Comparar los THO realizados en periodos de tiempo muy dispares puede suponer un importante sesgo de selección difícil de compensar, en cuanto a la mayor experiencia y destreza del equipo quirúrgico integrante del programa de trasplante.

Grupo B: Pacientes sometidos a THO guiados con el *Protocolo transfusional actualizado en el año 2010* (anexo 2). Estos pacientes han sido recogidos de forma consecutiva y prospectiva entre el periodo de Mayo 2010 y diciembre 2012, con un seguimiento postoperatorio de 6 meses.

4.2. Criterios de selección:

Ambos grupos de pacientes fueron seleccionados mediante los mismos criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de Inclusión:

Todo paciente, diagnosticado de hepatopatía crónica parenquimatosa, independientemente de la edad, sexo, etiología (VHC, VHB, Cirrosis enólica y criptogénica), grado de severidad (grado CHILD o MELD) y de la indicación del THO (Ascitis refrataria, Hepatocarcinoma, etc...) sometido a un THO durante el periodo 2006-2012, mediante técnica de Piggy-back con shunt portocava-temporal. Se incluyen igualmente pacientes retrasplantados por fracaso crónico y con antecedentes de cirugías abdominal previa.

- Criterios de exclusión:

- Pacientes con otros déficits en el sistema hemostático, congénitos o adquiridos no relacionados con la hepatopatía, como el déficit de factor VII, Hemofilia, enfermedad de vWillebrand, Trombocitopatias, etc...
- Pacientes que requieren terapias de depuración extrarrenales intraoperatorias, como la HFVVC que pueden alterar el sistema hemostático y la dosificación de fármacos hemostáticos.
- Pacientes sometidos a trasplante renal simultáneamente.
- Reconversión de la técnica quirúrgica a la técnica clásica.
- Imposibilidad de realizar un shunt porto cava temporal.
- Casos de muerte intraoperatoria o suspensión del THO por problemas quirúrgicos o anestésicos.
- Retrasplante por FHA.

4.3. Sujetos incluidos en el estudio. Tamaño muestral.

Asumiendo un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 90%, para una estimación en el cambio de la proporción de pacientes que precisaron transfusión en relación al protocolo A (80%) vs Protocolo B (65%), y una proporción esperada de pérdidas (principalmente por la información incompleta en las historias clínicas) del 20%, se precisa de un tamaño muestral de 187 pacientes.

Grupo A: durante el periodo de estudio, enero 2006-Mayo 2009 se realizaron 156 trasplantes hepáticos, de los cuales fueron seleccionados 87 pacientes, el 56%

de los THO practicados en ese periodo, siendo descartados 69 pacientes al no cumplir los criterios de selección.

Grupo B: durante el periodo de estudio Mayo 2010-Diciembre 2012 se practicaron 130 trasplantes, de los cuales se seleccionaron a 97 pacientes, el 75 % de los trasplantes practicados durante ese periodo, siendo descartados del estudio 33 pacientes por no cumplir los criterios de selección.

4.4. Consideraciones Éticas:

Con éste estudio se pretende comparar la efectividad para reducir los requerimientos transfusionales de la guía transfusional 2010 aplicada a los pacientes que se someten a Trasplante Hepático, consensuada entre los Servicios de Hematología y Anestesiología del Hospital Regional Universitario de Málaga y evaluar la seguridad de la misma con respecto al anterior protocolo transfusional.

Se ha cumplido la Ley orgánica de protección de datos, protegiéndose la intimidad y la confidencialidad de todos los pacientes participantes, además de la guía de buenas prácticas clínicas. No se precisa de financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, ni existen conflictos de intereses o incentivos tanto para los participantes en el estudio como los investigadores. Todos los pacientes firman un consentimiento informado de forma voluntaria, tanto del procedimiento quirúrgico como anestesiológico desarrollado en el Trasplante Hepático donde se describe la técnica empleada, los efectos y beneficios que le producirán, los riesgos más frecuentes y más graves, además de las situaciones especiales que deben tenerse en cuenta. Además todos los pacientes autorizaran el empleo de muestras e imágenes con fines docentes o de difusión de conocimiento científico.

4.5. Técnica quirúrgica y anestésica. Manejo de la hemostasia:

Técnica Quirúrgica:

Se aplica en todos los casos una técnica quirúrgica tipo Piggyback con shunt porto cava-temporal. Se descartan del estudio todos aquellos pacientes donde no es posible esta técnica. En la técnica quirúrgica distinguimos 3 fases:

1. Hepatectomía total: consta de una serie de pasos:
 - Laparotomía generalmente subcostal bilateral.
 - Disección del hilio hepático.
 - Aislamiento y sección de la vía biliar.
 - Aislamiento y sección de la arteria hepática y de la vena porta.
 - Disección y aislamiento de la vena cava infrahepática.
 - Sección de ligamentos y disección de la vena cava retrohepática (piggy back) La dificultad de disección de la vena cava a este nivel depende del grado de circulación colateral, que será grande en enfermedades hepatocelulares. La desconexión vascular del hígado, con el shunt portocava ya realizado, facilita mucho esta fase.
 - Extracción del hígado enfermo (Fase anhepática).

2. Reconstrucción vascular y del tracto biliar.

Una vez completada la hepatectomía, se realiza el implante del nuevo órgano que ha sido preparado en el banco. Se realizaran primero las anastomosis vasculares con el siguiente orden: vena cava suprahepática donante con muñón de las tres venas suprahepáticas receptoras, vena porta y arteria hepática.

La reperusión se realiza con sangre procedente de la vena porta, una vez completada esta anastomosis. Otro método de reperusión es utilizando simultáneamente la sangre portal y arterial. Una vez realizada la colecistectomía del donante, dejando un muñón cístico se realizará la anastomosis coledoco-coledoco término-terminal.

3. Hemostasia y cierre abdominal:

El cierre se hará por planos con suturas continuas y la piel con grapas. Actualmente, no es necesario el uso rutinario de drenajes abdominales, sin embargo, pueden ser útiles en caso de hemostasia dificultosa por coagulopatía no reversible en quirófano así como en caso de grandes ascitis, para evitar un cuadro de hipertensión abdominal postoperatoria.

Técnica anestésica:

1. Valoración preanestésica: Los enfermos candidatos a THO serán evaluados por un miembro del equipo anestésico de Trasplante Hepático tras un adecuado estudio:
 - Cardiológico: en estos enfermos existe una elevada prevalencia de Cardiopatía Isquémica, distintas formas de miocardiopatías, y alteraciones electro-mecánicas que condicionan un aumento de la morbilidad y mortalidad perioperatoria. Se realizará un RX tórax, ECG y un ecocardiograma para valorar la contractilidad cardiaca, fracción de eyección estimada y valorar la presencia de HTP, que en caso sospecha se procederá a un cateterismo diagnóstico.
 - Respiratorio: RX Tórax, pruebas funcionales respiratorias y gasometría.
 - Sistema nervioso: presencia de encefalopatía y su grado.
 - Función renal: cifras de urea, Cr, Na⁺, K⁺. Valorar síndrome hepatorenal y/o necesidad de hemodiálisis o HFVVC intraoperatoria.
 - Hematológico: Tipaje grupo ABO y Rh, detección anticuerpos irregulares, estado inmunológico CMV. Si IgG-CMV (-), implicará la utilización de filtros antileucocitarios o hematíes desleucocitados. Estudios de hematimetría y hemostasia.
 - Aparato digestivo: Valorar presencia de ascitis, Valorar signos de reflujo gastroesofágico, etiología fracaso hepático y serología viral.

2. Premedicación anestésica: Los pacientes se premedican en la planta con:
 - Midazolam VO 3,75 mg salvo encefalopatía II o mayor.
 - Ranitidina VO 1 comp 150 mg
 - Metoclopramida IV 10 mg o solución oral 2 cucharadas

3. Inducción anestésica: Debe ser una inducción rápida, ya que debemos considerar a todo receptor como "estómago lleno". Pauta:
 - Preoxigenación durante 5 minutos en FiO₂ = 1.
 - Fentanilo, 3-5 µg/Kg.
 - Inductores: Propofol 1-2 mg/Kg o Etomidato 0,2-0,3 mg/Kg.
 - Relajación muscular: Succinilcolina 1 mg/Kg o relajantes no despolarizantes en hiperpotasemias severas.

4. Mantenimiento anestésico:

- Ventilación mecánica:
 - O₂/Aire 50-100% según datos gasométricos. El volumen minuto se debe disminuir gradualmente durante la fase preanhepática y anhepática, porque durante la fase anhepática se produce una disminución del consumo metabólico que se acentúa en hipotermia. En la reperfusión será necesario aumentar la ventilación minuto ya que el nuevo hígado produce un aumento en el aporte de CO₂
 - Volumen corriente 8 ml/Kg.
 - PEEP 5 mm Hg para evitar atelectasias y disminuir el riesgo de embolismo aéreo en la reperfusión.
- Hipnosis:
 - Se mantendrá con Sevoflurane o Propofol I.V. en perfusión continua entre 0.75-150 mcg/Kg/min. Se podrá suplementar la hipnosis con bolos de midazolam
- Relajación muscular y Analgesia:
 - En perfusión continua mediante bomba de infusión: Cisatracurio 1-3 µg/Kg/min o Rocuronio 0,3 mg/Kg/h. Dado el elevado volumen de distribución de estos enfermos es aconsejable la administración de relajantes en rangos terapéuticos altos.
 - Remifentanilo mediante bomba de perfusión, 0,1- 0,5 µg/Kg/min. Se reducirá la perfusión en un 25% durante la fase anhepática

5. Fluidoterapia

- Objetivos:
 - PVC entre 8-10 mm Hg.
 - PCP 12-16 mm Hg.
 - Diuresis 0,5-1 ml/Kg/h.
- Fluidos a emplear: Preferentemente Albumina 5%, sobre todo en caso de hipalbuminemia, Plasma-Lyte-A o SSF.
- Una diuresis adecuada puede mantenerse en todos los pacientes una vez que se optimiza la volemia. Oliguria o anuria pueden persistir en pacientes con enfermedad renal subyacente o síndrome hepatorenal. Se empleará manitol (250 mg/Kg), furosemida o dopamina, para potenciar la diuresis. En

caso de insuficiencia renal previa o síndrome hepatorenal se planteará la necesidad de hemofiltración intraoperatoria.

6. Canulaciones

- Arteria radial izquierda preferentemente.
- Yugular interna derecha: Catéter con doble luz e introductor para Swan-Ganz.
- Una vena de grueso calibre a nivel de la flexura de codo o superior en miembro superior con catéter de 7,5 - 8,5 Fr.
- Vías venosas alternativas: se optará en orden de preferencia por yugular externa, yugular interna y subclavia. Si existe dificultad técnica o escasez de vías de grueso calibre, se optará por vía triple luz en lado izquierdo con calibres de 12G-12G-16G (12 Fr).
- Sonda vesical conectada a un sistema de diuresis horaria y Sonda nasogástrica de Salem.

7. Monitorización :

- ECG continua de 2 derivaciones: D II y V5 fundamentalmente.
- Presión arterial invasiva: arteria radial o femoral
- PVC, PAP, POAP, SVm , GC/IC continua y temperatura (Swan.Ganz)
- SpO₂ por pulsioximetría y capnografía teleespiratoria (EtCO₂).
- B.I.S (Índice biespectral), para monitorización del grado de hipnosis.

8. Monitorización analítica: Se realizaran de forma basal, tras la hepatectomía, antes de la reperfusión, a los 20 minutos de la reperfusión y al finalizar la cirugía. Se realizarán las siguientes determinaciones:

- Bioquímica: Na⁺, K⁺, Ca²⁺ iónico y total, lactato, glucemia, Mg²⁺, proteínas totales, albúmina, creatinina y osmolaridad plasmática.
- Gasometría arterial, Hemograma y Hemostasia: TP-INR, TPTa, TT, Fibrinógeno, FV y DD.

La corrección de los trastornos metabólicos, tales como la acidosis y la hiperpotasemia, al igual que la fluidoterapia y el mantenimiento de la hemodinámica quedan reflejados en el protocolo. En la tabla 15 se exponen los objetivos hemodinámicos y metabólicos que se intenta mantener durante el THO.

Tabla 15: Objetivos hemodinámicos y metabólicos durante el THO.

PAM > 60 mmHg	pH>7,25
PVC 10-12 mmHg	PaO2>100mmHg
POAP > 14 mmHg	PaCO2 < 35
Svm > 75%.	K+<4,5mEq/l
Diuresis >0,5-1ml/kg/hr.	Ca 2+>0,8mg/dl
IC > 3	Alb >3,5
Temperatura > 36 °C	Mg 2+ > 1,5.

▪ **Manejo de la hemostasia intraoperatoria:**

El manejo de la hemostasia intraoperatoria durante THO es un proceso multidisciplinar que requiere la estrecha colaboración entre el anestesiólogo, cirujano y hematólogo para el adecuado diagnóstico y manejo de la conducta transfusional a seguir. Distinguimos varios protocolos implantados en nuestro centro que engloban todos los aspectos del manejo preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, dirigido a todos los profesionales implicados en el proceso. El primer protocolo fue elaborado en 1996, el segundo protocolo, en el año 2001 aunque hubo una actualización de ciertas secciones de la misma, como la conducta transfusional y el manejo anestésico. Este protocolo se caracteriza por corregir con altas dosis de PFC y concentrados de plaquetas los tiempos de coagulación y la plaquetopenia incluso ante la ausencia de sangrado microvascular, en cambio el nuevo protocolo implementado en el año 2010 se caracteriza por ser mucho más restrictivo en el consumo de hemoderivados que el anterior.

Protocolo Transfusional Trasplante Hepático 2001 (actualizado 2004):

1. Conducta Transfusional:

Ante aviso de trasplante hepático, el médico responsable contactará con el Centro Regional de Transfusión Sanguínea (CTRS) para comprobar las existencias de sangre y hemoderivados compatibles, una vez confirmado el THO se procederá al traslado al Servicio de Transfusión del número suficiente de hemoderivados para comenzar el THO, que queda establecido en:

- 20 U. de concentrado de hematíes (CH)
- 20 U. de concentrados de plaquetas (PQ Pool)
- 20 U de plasma fresco congelado (PFC)
- 4 gramos de Fibrinógeno Humano.

El primer envío a quirófano será de 10 unidades de C. de hematíes. A partir de ahí se llevarán los hemoderivados a quirófano según las necesidades transfusionales del paciente. La transfusión de productos sanguíneos se registrará por las normas habituales de compatibilidad ABO y en ausencia de alo-inmunización previa, la compatibilidad Rh (D), sólo se tendrá en cuenta en pacientes jóvenes del sexo femenino.

2. Monitorización de la Hemostasia:

Antes de la inducción de la anestesia y a lo largo de toda la intervención se realizarán las siguientes determinaciones: Hemograma, TP (INR), TPTa, TT, Niveles de fibrinógeno, Niveles de FV y DD. Se repetirán estos controles de hematimetría y hemostasia durante cada fase (hepatectomía, anhepática y neohepática) del trasplante y siempre que surjan complicaciones hemorrágicas, ampliando los estudios necesarios para detectar presencia de heparina y activación de la fibrinólisis fundamentalmente tras la reperfusión del hígado.

3. Tratamiento correctivo.

La reposición hemoterápica se realizará habitualmente con concentrados de hematíes, plasma fresco congelado y concentrados de plaquetas. En circunstancias excepcionales se considerará la utilización de otros productos hemoterápicos (fibrinógeno, antifibrinolíticos, complejo protrombínico, etc).

- Se indicará transfusión de C.Hematíes cuando el **hematocrito sea inferior al 24% o la Hemoglobina < 8 g/dl**. El Banco de sangre intercalará unidades de sangre con un período de conservación inferior a 10 días.
- Cuando el **recuento de plaquetas sea inferior a 50.000 mm³** administrar una unidad Pool de Plaquetas (aproximadamente 400 cc) o 1 Ud de plaquetas por Kg/peso.
- Cuando **la ratio del T. de Protrombina sea > a 1,5** (INR) se debe plantear la administración de 1 unidad de PFC (aproximadamente 600 ml de plasma fresco congelado). Siguiendo este criterio el TPTA se corregirá prácticamente en paralelo al TP.
- Cuando el **fibrinógeno sea < 1 gr/l** se realizará intento de corrección con plasma fresco congelado, aunque si no se modifican los niveles de fibrinógeno y persiste sangrado activo, se considerará la administración de 1 o 2 gr. de concentrado de fibrinógeno humano. La inyección siempre debe ser lenta no administrando más de 5 ml/min de la solución de complejo de fibrinógeno.
- **Antifibrinolíticos** Se administrarán ante sospecha de **fibrinólisis primaria**: DD elevados (> 1000), fibrinógeno disminuido (50-100 mg/dl), sangrado en sabana. Se utilizará de elección el Ácido Tranexámico en Perfusión de 10 mg/Kg/hora. No se utilizará de forma profiláctica en aquellas patologías que presentan tendencia a la hipercoagulabilidad (Síndrome de Budd Chiari, CPB, CE).
- **Sulfato de protamina** Sólo se valorará su administración (50 mg IV) una vez producida la reperusión del injerto y cuando se demuestre la presencia de efecto heparina (TT alargado con Tiempo de reptilasa normal) y exista sangrado activo.
- **Factor VIIa (rFVIIa-Novoseven®) rFVIIa**: Bolo de 80-120 µg/Kg que puede repetirse cada 2 - 3 h. Considerar su utilización como medicación de rescate en situaciones de hemorragia incontrolable con tratamiento convencional.

Protocolo Transfusional Trasplante Hepático 2010:

La conducta transfusional es similar en ambos protocolos, diferenciándose ambos protocolos en el tratamiento correctivo de la coagulación. En el momento actual no hay un consenso claro en cuanto a los niveles umbrales para la transfusión de los distintos componentes (plasma, plaquetas) durante el trasplante. Los test estándar de coagulación (TP, TPTa, CF) no pueden considerarse predictores adecuados del sangrado quirúrgico en estos pacientes. Por tanto, la transfusión de hemoderivados deberá guardar una mayor relación con el sangrado quirúrgico, que con la pretensión de normalizar dichos test y la transfusión de plasma y plaquetas no deberá hacerse con fines "preventivos", es preferible una postura de "esperar y ver" el sangrado quirúrgico y administrarlos como terapia de "rescate".

- Se indicará transfusión cuando el **hematocrito sea inferior al 24% o Hb < 8g/dl**. El Banco de sangre intercalará unidades de sangre con un período de conservación inferior a 10 días.
- **PFC:** Se indicará la administración de 1 bolsa de PFC (4 UI, aprox. 600 ml), si el **TP es inferior al 30% y/o el TPTA está alargado junto a la presencia de sangrado** en el campo quirúrgico
- **Complejo de Fibrinógeno.** Si la concentración de fibrinógeno está entre **50-100 mg/dl** se administrará 500 ml de PFC. Si el paciente está hipovolémico o bien el fibrinógeno es inferior a 50 mg/dl la reposición se hará con Fibrinógeno.
- **Concentrado de Plaquetas:** Se administrará 1 UI/10 Kg o 1 pool de plaquetas si están por debajo de 30-35.000/ml, o si la existencia de sangrado quirúrgico sugiere un trastorno del funcionamiento plaquetario.
- **Antifibrinolíticos** Se administrarán ante sospecha de fibrinólisis primaria: Von Kaulla acortado, DD elevados (> 1000), fibrinógeno disminuido (50-100 mg/dl), sangrado en sabana. Se utilizará de elección el Ácido Tranexámico

en Perfusión de 10 mg/Kg/hora. No se utilizará de forma profiláctica en aquellas patologías que presentan tendencia a la hipercoagulabilidad (S. Budd Chiari, CPB, CEP).

- **Sulfato de protamina** Sólo se valorará su administración (50 mg IV) tras la reperfusión del injerto y cuando se demuestre la presencia de efecto heparina (TT alargado con TR normal) y exista sangrado activo.
- **Factor VIIa (rFVIIa-Novoseven®):** Bolo de 80-120 µg/Kg que puede repetirse cada 2 - 3 h. Considerar su utilización como medicación de rescate en situaciones de hemorragia in- controlable con tratamiento convencional.

Tabla 16: Diferencias entre ambos protocolos transfusionales.

INDICACION	PROTOCOLO TRANSFUSIONAL 2004	PROTOCOLO TRANSFUSIONAL 2010
C.hemaíes	<ul style="list-style-type: none"> - Hto < 24 % - Hb < 8g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> - Hto < 24 % - Hb < 8g/dl
PFC	Preventivamente y/o si sangrado: <ul style="list-style-type: none"> - INR > 1,5 - TPTA > 15sg control - Fibrinóginemia < 100mg/dl 	De forma preventiva: <ul style="list-style-type: none"> - Fibrinóginemia < 100mg/dl En caso de sangrado: <ul style="list-style-type: none"> - TP < 30% - INR > 2 - TPTA > 15sg control - Fibrinóginemia < 100mg/dl
Pool de Plaquetas.	<ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas < 50.000/mm³. 	<ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas < 35.000/mm³.
Concentrado Fibrinógeno.	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrinoginemia: < 100mg/dl (si no se corrige con PFC) 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrinóginemia: < 50mg/dl. - Fibrinóginemia: < 100mg/dl. (en caso de hipervolemia y/o no tolera PFC)

4.6. Variables del estudio.

A). Para el estudio descriptivo y comparativo entre ambos grupos se recogieron las siguientes variables preoperatorias:

Variables Antropométricas:

- Cualitativa dicotómica: Sexo (Masculino o femenino).
- Cuantitativas: Edad (años), Peso (Kg), Altura (cm) e IMC (entre 18-40).

Etiología de la enfermedad hepática crónica parenquimatosa: Variable cualitativa multicategorica. Se distinguen 7 categorías:

- Cirrosis VHC.
- Cirrosis VHB
- Cirrosis Enólica
- Cirrosis Criptogenética.
- Cirrosis Mixta: VHC + Enólica.
- Cirrosis VHB + Enólica.
- Cirrosis VHC+ VHB.

Enfermedad sistémica asociada. Variables categoricas dicotómicas (ausencia o presencia):

- Cardiopatía Isquémica.
- HTA arterial.
- EPOC.
- Diabetes Mellitus.
- Insuficiencia renal crónica (Cr > 1,2 mg/dl).
- Infección por VIH.

Existencia de cirugía abdominal mayor previa. Variable categorica dicotómica (ausencia o presencia): antecedentes de cirugía colorectal, hepatobiliar, pancreático o trasplante (no por FHA).

Severidad de la enfermedad hepática:

- Variables Cuantitativas: Escalas de Child-Pugh-Turcotte y MELD.
- Variables cualitativas (dicotómicas), ausencia o presencia de:
 - o Hipertensión portal moderada y/o severa (ausencia o presencia) definido como un aumento patológico del gradiente de presión porto-sistémico y por la formación de colaterales portosistémicas. Se considera HTP

moderada cuando dicho gradiente se encuentra entre 5-10 mmHg y severa > 15 mmHg.

- Ascitis grado II- III, o refractaria a tratamiento con diuréticos (el grado I sólo es detectable mediante ecografía).
- Antecedentes de sangrado (HDA) por varices gastroesofágicas.
- Antecedentes de encefalopatía hepática.
- Hipertensión porto-pulmonar, definido como PAPm > 25 mmHg con RVP >120 din ·sg ·cm⁵ y POAP < 15 mmHg.
- Hepatocarcinoma
- Síndrome hepatorenal, caracterizado por:
 - Cr sérica >1.5 mg/dl o Aclaramiento < 40 ml/min en ausencia de shock, infección bacteriana, pérdida de fluidos, drogas nefrotóxicas, uropatía obstructiva y enfermedad renal parenquimatosa.
 - Escasa mejoría de la función renal después de la discontinuación de diuréticos y una prueba con expansión plasmática.
 - Ausencia de proteinuria o hematuria.
 - Na⁺ urinario < 10 mmol/L.

Variables analíticas preoperatorias. Variables cuantitativas:

- Hemoglobina (g/dl) y hematocrito (%).
- Recuento plaquetario (u/ml).
- Tiempos de coagulación (INR, TPTA, TT).
- Cifras de fibrinógeno (g/dl).
- Cifras de Dímero D (ud)
- Cifras de Factor V (%).
- Cifras séricas de Albumina (g/L) y Creatinina (mg/dl).

B).Para el cumplimiento del objetivo principal, que consiste en *comparar la actitud y el manejo transfusional actual en nuestro centro valorando la efectividad de la implementación de un nuevo protocolo transfusional en reducir los requerimientos transfusionales con respecto al anterior protocolo transfusional*, se recogieron las siguientes variables cuantitativas:

Variables dependientes:

- Cualitativas. Dicotómicas (ausencia o presencia):
 - Transfusión de PFC.

- Transfusión de C. Plaquetas.
- Transfusión de C. Hematíes.
- Transfusión de algún hemoderivado (PFC, C Plaquetas o C.hematíes).
- Transfusión de los tres hemoderivados (PFC, C.Plaquetas y C.Hematíes).
- Transfusión masiva: definida como > 6 uds C.hematíes (> 1800 ml).
- Cuantitativas:
 - Cantidad (ml) de PFC, Pool de plaquetas y C. Hematíes transfundidos en ambas cohortes.
 - Sangrado estimado en ambos grupos (ml): obtenido mediante el sumatorio de la sangre de los aspiradores, del recuperador cell-saver y del pesado de las compresas. A este sumatorio se resta la cantidad de suero de lavado empleado, obteniéndose el sangrado estimado.

Variables independientes:

- Cualitativas dicotómicas (empleo o no):
 - Recuperador de células.
 - Fármacos prohemostáticos: antifibrinolíticos y C. Fibrinógeno.
- Cuantitativas:
 - Aporte de fluidos de reposición (ml) tanto cristaloides como coloides.
 - Pérdidas de fluidos (ml), por ascitis, diuresis y pérdidas insensibles.
 - Cantidad de sangre recuperada (ml).
 - Parámetros hemodinámicos en las distintas fases del THO
 - Cifras medias de PVC (mmHg) en cada fase del THO.
 - Cifras medias de PAM (mmHg) en cada fase del THO.
 - I.C (L/min/m²).
 - Cifras medias de SVmixta en cada fase del THO.

C).Para el cumplimiento del primer objetivo secundario, que consiste en *describir y comparar la evolución de las distintas pruebas de coagulación en ambos grupos de pacientes durante las diferentes fases del procedimiento de THO*, se recogieron las siguientes variables cuantitativas:

- Hemoglobina (g/dl); Hematocrito (%); Recuento plaquetario(mm^3);Tiempos de coagulación INR, TPTA (sg), TT (sg); fibrinógeno (mg/dl); DD(ud) y Factor V (%) en todas las fases del THO:
 - o Preoperatorias.
 - o Fase de hepatectomía (FASE I).
 - o Fase anhepática (FASE II)
 - o Fase de postreperfusión.
 - o Fase neohepática (FASE III).

D). Para valorar el segundo objetivo secundario, que consiste en *analizar si la supuesta reducción del consumo de hemoderivados del nuevo protocolo transfusional ha podido influir en la morbilidad postoperatoria*, se recogen las siguientes variables:

Mortalidad en los 6 meses postrasplante: variable categórica dicotómica (ausencia o presencia).

Morbilidad:

- Cuantitativas: Estancia hospitalaria y en UCI (días).
- Cualitativas (dicotómicas). Ausencia o presencia de complicaciones P.O durante la estancia hospitalaria:
 - *Eventos de sangrado P.O.*
 - *Reintervención por Sangrado P.O,*
 - *Necesidad de Transfusión P.O de CH, PFC, Plaquetas y prohemostáticos.*
 - *Complicaciones cardiorrespiratorias:*
 - o *V mecánica prolongada (> 24 h).*
 - o *Sobrecarga cardiocirculatoria determinada por signos congestivos en radiografía de tórax con edema pulmonar, redistribución vascular y/o derrame pleural.*
 - o *Desarrollo de SDRA.*
 - *Disfunción renal postrasplante, definida por cifras de Cr > 1,5 o una disminución del FG > 25 %:*
 - o Leve: *Sin necesidad de depuración extrarrenal.*
 - o Grave: *Necesidad de depuración extrarrenal.*
 - *Episodios infecciosos:*

- *Infecciones respiratorias.*
- *Infecciones del tracto urinario.*
- *Infección intrabdominal.*
- *Bacteriemia.*
- *Sepsis.*
- *Complicaciones del injerto:*
 - **Disfunción hepática precoz de causa no quirúrgica:** *definida como un retraso en el adecuado funcionamiento del nuevo injerto determinado por controles analítico (enzimas hepáticas, amoniaco plasmático, factores de coagulación, albumina) y signos de Insuficiencia Hepática.*
 - **Fallo primario del injerto:** *Se caracteriza por un no funcionamiento inmediato del injerto hepático, con enzima hepáticas elevadas, escasa o nula eliminación de bilis, encefalopatía y coagulopatía que ocurre desde las primeras horas. Actualmente la UNOS define la no función primaria según los siguientes criterios: Primeros 10 días postrasplante, AST > 5000 U/L y INR > 3.0 a pesar de plasma o Acidosis (pH < 7.3) o Lactato > 2 x normal.*
 - **Episodios de rechazo agudo:** *El rechazo celular agudo es el más común, se presenta predominantemente en el primer mes y se caracteriza por infiltrado inflamatorio portal, compromiso del epitelio biliar y del endotelio vascular*

E). Para el cumplimiento del tercer objetivo secundario, que consiste en *identificar los posibles factores de riesgo transfusionales de C.Hematíes en ambos grupos*, se recogieron algunas de las variables preoperatorias recogidas anteriormente además de una serie de variables intraoperatorias que han sido identificados en la literatura como posibles factores de riesgo transfusionales:

Variables Preoperatorias:

Datos antropométricos:

- Cuantitativas: Edad (años), Peso (kg) e IMC
- Cualitativa: Sexo (Hombre o Mujer).

Etiología de la enfermedad hepática crónica parenquimatosa: Variable cualitativa multicategórica. Se distinguen 7 categorías:

- Cirrosis VHC.
- Cirrosis VHB
- Cirrosis Enólica
- Cirrosis Criptogenética.
- Cirrosis Mixta: VHC + Enólica.
- Cirrosis VHB + Enólica.
- Cirrosis VHC+ VHB.

Severidad de la enfermedad hepática:

- Variables Cuantitativas: Escalas de Child-Pugh-Turcotte y MELD.
- Variables cualitativas dicotómica (ausencia o presencia):
 - o Hipertensión portal.
 - o Hepatocarcinoma.

Datos analíticos preoperatorios: Hemoglobina (g/dl); Hematocrito (%); Recuento plaquetario (mm³); Tiempos de coagulación INR, TPTA (sg), TT (sg); fibrinógeno (mg/dl); DD (Ud) y Factor V (%).

Variables intraoperatorias:

- Cuantitativas:
 - *Tiempos quirúrgicos* y de isquemia:
 - o Duración (min) de la cirugía y de la fase anhepática.
 - o Tiempo (min) de Isquemia total del injerto, Isquemia fría y Caliente.
 - Cifras de PVC en las distintas fases de THO (mmHg): Basales, hepatectomía, anhepática y neohepática.
 - Cantidad (ml) de fluidos coloides y cristaloides empleados.
 - Cantidad empleada de PFC (ml).
- Cualitativas dicotómicas (Empleo o no):
 - Recuperador intraoperatorio de células.
 - Fármacos prohemostáticos: Acido Tranexámico o Fibrinógeno.
- Cualitativas multicategóricas:
 - Cirujano: Se distinguen 3 cirujanos principales (1-3) en ambos grupos
 - Anestesiólogo: Se distinguen 10 (1-10) anestesiólogos en ambos grupos.

4.7. Metodología estadística:

Todos los datos se tabularon en el programa Microsoft Excel versión 2007 y se analizaron mediante el programa SPSS versión 22. Todas las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y DE y las variables cualitativas por medio de frecuencias porcentuales. El nivel de significación utilizado en todas las pruebas es del 5%. En función del objetivo del estudio se emplearon diferentes análisis estadísticos:

Análisis descriptivo de ambos grupos:

En primer lugar, para valorar la homogeneidad entre ambos grupos, A y B, se emplea la prueba T de student de muestras independientes para analizar las variables preoperatorias cuantitativas y la prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas o el test de Fisher cuando los valores esperados en las tablas de contingencia son inferiores a 5.

Objetivo principal:

Para el estudio del objetivo principal, que consiste en analizar comparativamente la eficacia del nuevo protocolo B (Grupo B) para reducir el consumo de Hemoderivados con respecto al anterior protocolo transfusional A (Grupo A), para determinar diferencias estadísticas entre ambos grupos se emplea la prueba de t de student de muestras independientes para las variables cuantitativas y se calculan los intervalos de confianza 95% de las diferencias de media entre ambos grupos. En cuanto a las variables categóricas, se emplea el test de homogeneidad chi cuadrado para variables categóricas o el test de Fisher cuando los valores esperados en la tabla de contingencia son inferiores a 5, además del cálculo del riesgo relativo correspondiente.

Objetivos secundarios:

Para el estudio del primer objetivo secundario, que consiste en valorar la evolución de las pruebas de coagulación en las distintas fases del THO en ambos grupos, se utiliza el test de student para muestras apareadas y el intervalo de confianza 95% de la diferencia de media de las pruebas de coagulación entre las distintas fases del THO en ambos grupos. A su vez, para analizar diferencias en las pruebas de coagulación entre ambos grupos en las distintas fases del THO

se emplea un test de student de muestras independientes y se calcularon los intervalos de confianza 95% de las diferencias de media.

Para el estudio del segundo objetivo secundario, que consiste en comparar entre ambos grupos la morbimortalidad postoperatoria, para determinar diferencias estadísticas entre ambos grupos, para las variables cuantitativas se emplea la prueba de t de student de muestras independientes y se calcularon los intervalos de confianza 95% de las diferencias de media entre ambos grupos. En cuanto a las variables categóricas, se utilizó el test de homogeneidad chi cuadrado para variables categóricas o el test de Fisher cuando los valores esperados en la tabla de contingencia fueron inferiores a 5 además del cálculo del riesgo relativo correspondiente.

Para el estudio del tercer y último objetivo secundario, que consiste en analizar posibles factores covariables o predictoras preoperatorias e intraoperatorias de transfusión de C. Hematíes durante el THO, ambos grupos, A y B, se subdividieron en dos subgrupos en función de la cantidad trasfundida, donde el subgrupo 1 incluía los pacientes que precisaron > 4 Uds (>1200 ml) de CH y el subgrupo 2 aquellos que recibieron ≤ 4 Uds CH (≤ 1200 ml). Se realiza un análisis univariante mediante la prueba chi cuadrado para variables cualitativas o prueba de Fisher en su defecto y la prueba T de student de muestras independientes para las variables cuantitativas. Aquellas variables que resultaron significativas se analizan conjuntamente en un análisis multivariante de regresión lineal binomial. A su vez se calcularon los intervalos de confianza 95% de las diferencias de media y la OR correspondiente.

RESULTADOS

5.RESULTADOS:

5.1. Análisis descriptivo de los grupos de estudio:

5.1.1. Datos Antropométricos y enfermedades prevalentes:

Predomina el sexo masculino, 84 % en el grupo A y 85% en el grupo B, con una edad media de 53 años en ambos grupos. No se hallaron diferencias en relación al peso y el IMC (76 Kg e IMC 27 en el grupo A y 78 Kg e IMC 27 en el grupo B). Véase tabla 17 y figura 12.

En cuanto a la coexistencia de otras enfermedades que pueden aumentar la morbimortalidad de los pacientes hepatópatas, no se detectaron diferencias en la incidencia de HTA (7% en ambos grupos), DM (10% grupo A y 7 % grupo B), Cardiopatía isquémica (3% grupo A y 4% grupo B), EPOC (6% grupo A y 7% grupo B), infección por VIH (3% grupo A y 6% grupo B) ni en la existencia de disfunción renal asociada, cuya incidencia, relativamente alta, estaba presente en el 24 % de los pacientes de ambos grupos. Tampoco se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a los pacientes con antecedentes de cirugía abdominal mayor previa (tabla 18).

Tabla 17: Datos antropométricos de ambos grupos.

Variable	Grupo	N	Porcentaje	Rango	Media± D.E	p
Sexo	A	87	Hombres: 84 % Mujeres: 16 %			0,91
	B	97	Hombres: 85 % Mujeres:15 %			
Edad	A	87		36-68	53,51 ± 7,64	0,12
	B	97		18-69	53,07 ± 9,18	
Peso	A	87		45-110	76,49 ± 13,16	0,53
	B	97		50-115	77,91 ± 1,05	
IMC	A	87		20-35	26,70 ± 4,25	0,33
	B	97		17-40	27,01 ± 4,72	

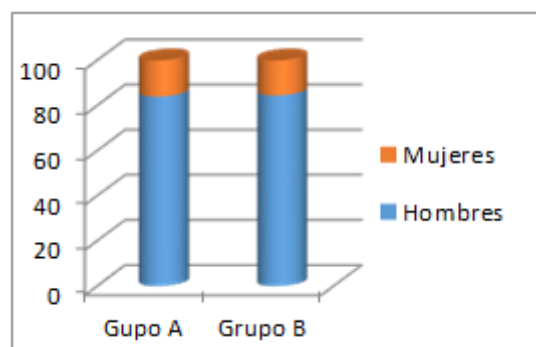


Figura 12: Distribución del sexo.

Tabla 18: Enfermedades prevalentes y antecedentes de cirugía abdominal mayor.

Enfermedades asociadas y antecedentes quirúrgicos.		Grupo A (N=87)	Grupo B (N=97)	P
HTA	Si	6 (7 %)	7 (7 %)	0,93
	No	81 (93 %)	90 (93%)	
Diabetes mellitus	Si	9 (10%)	7 (7 %)	0,45
	No	78 (90%)	90 (93%)	
Cardiopatía Isquémica	Si	3 (3, %)	4 (4%)	0,81
	No	84 (87%)	93 (96%)	
EPOC	Si	5 (6%)	5 (5 %)	0,86
	No	82 (94%)	92 (95%)	
Insuficiencia Renal	Si	21 (24 %)	23 (24 %)	0,95
	No	66 (76%)	74 (76%)	
VIH	Si	3 (3%)	6 (6%)	0,39
	No	84 (87%)	91 (94%)	
Cirugía abdominal previa.	Si	7 (8 %)	9 (9%)	0,76
	No	80 (92%)	88 (91%)	

5.1.2. Etiología de la hepatopatía parenquimatosa:

La principal causa de cirrosis en los dos grupos de estudio fue la infección del VHC (28,7 % en el grupo A y 32% en el grupo B) seguido de cirrosis enólica (31% en el grupo A y B) y de la combinación de ambos factores etiológicos (22 % en el grupo A y 23% en el grupo B), por tanto estos dos factores etiológicos responden a las principales causas de cirrosis en ambos grupos, suponiendo

(82% en el grupo A y 85 % en el grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a las distintas indicaciones de trasplante, siendo la indicación menos frecuente la cirrosis por VHB y la coinfección VHB y VHC (tabla 19 y figura 13).

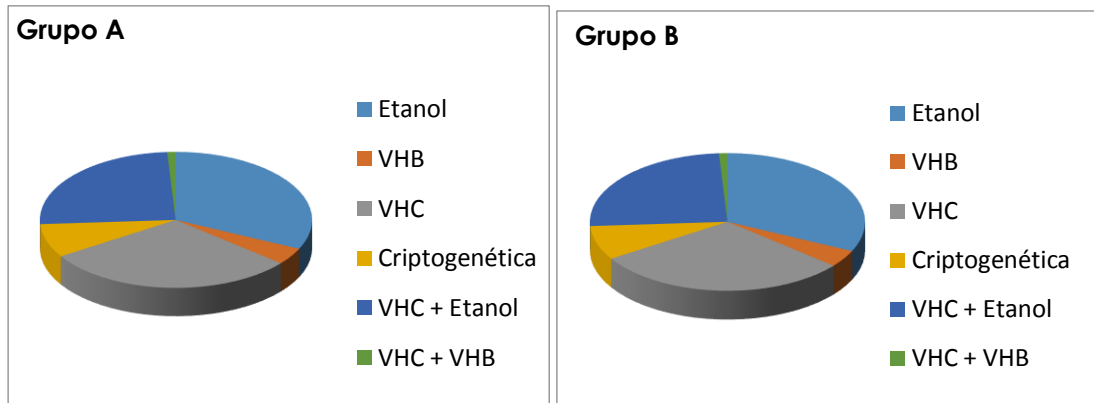


Figura 13: Distribución de la etiología de hepatopatía.

Tabla 19: Distribución de la etiología de hepatopatía.

Indicación THO	Grupo A (N=87)	Grupo B (N=97)	p
VHC	25 (28,7 %)	31 (32 %)	0,63
Etanol	27 (31 %)	30 (31 %)	1
VHB	7 (8 %)	4 (4 %)	0,26
Criptogenética	3 (3 %)	8 (8 %)	0,17
VHC + Etanol	19 (21%)	22 (22 %)	0,89
VHB + Etanol	5 (6 %)	1 (1 %)	0,07
VHC + VHB	1 (1,1 %)	1 (1 %)	0,94

5.1.3. Severidad de la enfermedad hepática:

Escalas MELD y CHILD:

No se detectaron diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de la escala MELD y CHILD, que fueron de 8,85 y 17,4 en el grupo A y de 8,47 y 16,32 en el grupo B respectivamente (tabla 20). En cuanto a la distribución del grado Child, predomina la clase B en ambos grupos (tabla 21 y figura 14).

Tabla 21: Media de la Puntuación Meld y Child.

ESCALA	Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p
CHILD	A	87	5-13	8,85 \pm 1,78	0,92
	B	97	5-13	8,47 \pm 2,02	
MELD	A	87	7-28	17,41 \pm 4,72	0,19
	B	97	7-31	16,32 \pm 5,73	

Tabla 20: Distribución de la puntuación Child.

ESCALA CHILD	Grupo A (N=87)	Grupo B (N=97)	p
Clase A (5-7)	12 (13,8 %)	19 (19,6 %)	0,29
Clase B (8-9)	41 (47,1%)	45 (45,4 %)	0,92
Clase C (10-15)	34 (39,1 %)	33 (34 %)	0,47

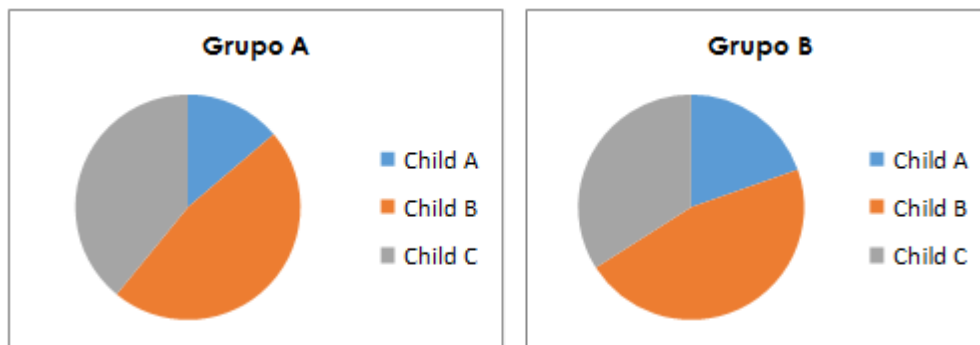


Figura 14: Distribución de la puntuación Child en ambos grupos.

Aparición de complicaciones mayores de la cirrosis hepática:

La HTP moderada-severa aparece frecuentemente en los pacientes con hepatopatía parenquimatosa sometidos a THO por la progresión natural de la enfermedad. No hubo diferencias entre ambos grupos, apareciendo entorno al 67% y 68% de los pacientes del grupo A y B respectivamente (tabla 22). Tampoco se detectaron diferencias en la frecuencia de aparición de complicaciones clínicas de la cirrosis e hipertensión portal, siendo la más frecuente la ascitis grado 2-3 (38% grupo A y 36% grupo B), seguido de antecedentes de HDA por varices

esofágicas (24% grupo A y 27% grupo B), antecedentes de encefalopatía hepática (23% grupo A y 24 % grupo B), SHR (15 % grupo A y 16% grupo B) e Hipertensión porto pulmonar (6% grupo A y 3 % grupo B).

La aparición de un hepatocarcinoma sobre un hígado cirrótico fue del 30 % en el grupo A y el 42 % en el grupo B, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. A su vez, el grado de severidad, definida por la escala Child y MELD en los pacientes que presentaban diagnóstico de hepatocarcinoma fue menor que en los pacientes sin hepatocarcinoma, al tratarse de una indicación especial de trasplante (tabla 23).

Tabla 22: Complicaciones mayores de la cirrosis en cada grupo.

Complicación Mayor		Grupo A N=87	Grupo B N=97	p
Hipertensión Portal moderada-severa.	Si	58 (67 %)	64 (66 %)	0,60
	No	29 (33 %)	33 (34 %)	
Episodios de Encefalopatía Hepática	Si	20 (23 %)	23 (24 %)	0,9
	No	67 (77 %)	74 (76 %)	
Hemorragia Digestiva	Si	21 (24 %)	26 (27 %)	0,68
	No	66 (76 %)	71 (73 %)	
Ascitis Grado 2-3	Si	33 (38 %)	35 (36 %)	0,79
	No	54 (62 %)	62 (64 %)	
Síndrome Hepatorenal	Si	13 (15 %)	16 (16 %)	0,77
	No	74 (85 %)	81 (84 %)	
HTporto-pulmonar	Si	5 (6 %)	3 (3 %)	0,20
	No	82 (94 %)	94 (97 %)	
Hepatocarcinoma	Si	35 (40 %)	43 (44 %)	0,52
	No	52 (60 %)	54 (56 %)	

Tabla 23: Escalas MELD Y CHILD en pacientes con o sin hepatocarcinoma.

Grupo	Escala	Hepatocarcinoma	No hepatocarcinoma	p
		Media±D.E		
A	CHILD	7,7 ±1,66	9,5 ± 1,33	0,00
	MELD	14,1 ± 4,24	18,5 ±4,71	0,01
B	CHILD	7,4 ±1,89	9,6 ± 1,36	0,00
	MELD	12,8 ± 4,10	19,3 ± 5,01	0,01

5.1.4. Datos analíticos preoperatorios:

Hemograma (Hemoglobina, hematocrito y recuento plaquetario):

No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores preoperatorios de hemoglobina ni hematocrito (11,4g/dl y 34 % en el grupo A y de 12 g/dl y 35 % en el grupo B). En cuanto al recuento plaquetario tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (95000 x 10^3 /mm³ en el grupo A y 104174 x 10^3 /mm³ en el grupo B).

Parámetros de coagulación:

Los tiempos de coagulación preoperatorios se encontraron en el límite alto de los valores de referencia, sin hallarse diferencias significativas entre ambos grupos (INR 1,51, TPTA 33,5 sg y TT 17 sg en el grupo A e INR 1,46, TPTA 32,1 sg y TT 17,6 sg en el grupo B). Los niveles de factor V y fibrinógeno fueron similares en ambos grupos (FV 53% y fibrinógeno 173,59 mg/dl en el grupo A, FV 59% y fibrinógeno 178,86 mg/dl en el grupo B). Las cifras de Dímero D estaban elevadas en ambos grupos sin hallarse diferencias entre ambos grupos (1800 uds en el grupo A y 1564 uds en el grupo B).

Los datos bioquímicos (Creatinina sérica y Albumina):

No se detectaron diferencias entre ambos grupos, encontrándose la creatinina sérica en rangos normales altos de la normalidad (1,09 mg/dl grupo A y 1,16 mg/dl grupo B), mientras que los niveles de albumina se encontraron en rangos bajos de la normalidad (3 mg/dl grupo A y 2,97 mg/dl grupo B).

5.1.5. Tiempos quirúrgicos y de Isquemia:

Los tiempos quirúrgicos y los tiempos de isquemia fueron similares en ambos grupos sin detectarse diferencias estadísticamente significativas. En el grupo A, la duración total de la cirugía fue de 348 minutos, la fase anhepática 162 minutos, el tiempo de isquemia fría 345 minutos y la isquemia caliente 55 minutos. En el grupo B la duración de la cirugía fue de 380 minutos, la fase anhepática 169 minutos, la isquemia fría 350 minutos y la isquemia caliente de 53 minutos (tabla 25).

Tabla 24: Datos analíticos preoperatorios .

Dato Analítico preoperatorio	Ud	Grupo	N	Rango	Media ± D.E	p
Hemoglobina	g/dl	A	87	7,00-14,10	11,43 ± 2,35	0,08
		B	97	7,00-13,9	11,99 ± 2,33	
Hematocrito	%	A	87	20,40-50,50	34,41 ± 7,21	0,06
		B	97	19,54-53,70	35,75 ± 6,68	
Recuento Plaquetas	X 10 ³	A	87	19000-313000	95034,4 ± 46045,5	0,1
		B	97	22000-320000	104174,5 ± 49654,8	
INR	Ratio	A	87	1,02-2,69	1,51 ± 0,31	0,20
		B	97	1,02-2,80	1,46 ± 0,21	
TPTA	sg	A	87	22-58,62	33,46 ± 5,38	0,08
		B	97	22-60	32,10 ± 6,27	
TT	sg	A	87	11,80-23,40	16,96 ± 2,38	0,09
		B	97	11,7-26,7	17,76 ± 3,2	
Factor V	%	A	87	17-102	52,88 ± 18,89	0,15
		B	97	16-97	58,90 ± 23,76	
Fibrinógeno	mg/dl	A	87	40-485	173,59 ± 83,91	0,20
		B	97	41-385	178,86 ± 75,54	
Dimero D	Ud	A	87	128-8247	1818,27 ± 1559,19	0,31
		B	97	145-6300	1564,56 ± 1327	
Creatinina	mg/dl	A	87	0,3-3	1,09 ± 0,83	0,61
		B	97	0,5-3,8	1,16 ± 0,82	
Albumina	mg/dl	A	87	1,50-5,20	3,01 ± 0,75	0,75
		B	97	1,5-4,3	2,97 ± 0,57	

Tabla 25: Tiempos quirúrgicos y de isquemia .

Tiempos Quirúrgicos	Grupo	N	Rango	Media ± D.E	P
Duración Cirugía	A	87	230-710	348,18 ± 81,62	0,98
	B	97	195-630	345,78 ± 69,57	
Duración Anhepática	A	87	60-270	162,41 ± 42,66	0,46
	B	97	60-320	169,34 ± 52,33	
Tº Isquemia Total	A	87	165-673	435,10 ± 103,31	0,06
	B	97	210-706	403,62 ± 108,34	
Tº Isquemia Fría	A	87	100-633	380,01 ± 200,72	0,07
	B	97	170-660	350,21 ± 104,59	
Tº Isquemia Caliente	A	87	18-106	55,46 ± 18,79	0,46
	B	97	20-120	53,49 ± 16,86	

5.1.7. Cifras iniciales de PVC:

Las cifras preoperatorias de la PVC fueron similares, con valores medios de 13,6 mmHg en el grupo A y 13,2 mmHg en el grupo B (tabla 26).

Tabla 26: Cifras iniciales de PVC en ambos grupos

Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p
A	87	6-25	13,6 \pm 4,9	0,5
B	97	5-30	13,19 \pm 3,8	

5.2. Objetivo principal: Análisis de la actitud transfusional y de los requerimientos transfusionales:

5.2.1. Requerimientos transfusionales globales en cada grupo:

El 98% de los pacientes del grupo A precisaron algún tipo de hemoderivado durante el THO, ya sea C.hematíes, plaquetas o PFC, a diferencia del grupo B donde se redujo la transfusión de algún tipo de hemoderivado al 72% de los pacientes, presentando un menor riesgo de transfusión (RR 0,73). A su vez en el grupo A, el 47 % de los pacientes requirieron transfusión de los tres tipos de productos sanguíneos, mientras que en el grupo B, tan sólo se administraron los tres tipos de hemoderivados en el 15, 5 % de los pacientes, lo que implica un menor riesgo transfusional de los tres hemoderivados (RR de 0,33). Véase tabla 27 y figura 15.

Tabla 27: Frecuencia transfusional global durante el THO.

Reciben:		Grupo A (N= 87)	Grupo B (N=97)	p	R.R	I.C 95% RR	
						Inf	Sup
Algún hemoderivado	Si	85 (98 %)	70 (72 %)	0,00	0,73	0,65	0,83
	No	2 (2 %)	27 (28 %)				
Todos los hemoderivados	Si	41 (47 %)	15 (15 %)	0,00	0,33	0,20	0,55
	No	46 (54 %)	82 (85 %)				

El volumen global de hemoderivados empleados fue de 3626 ml en el grupo A, mientras que en el grupo B se redujo a 1874 ml lo que supone una reducción del volumen transfusional global de 1754 ml (IC 95% 1145- 2358 ml). Véase tabla 28 y figura 15.

Tabla 28: Volumen transfusional global durante el THO.

Hemo-derivados	Grupo	N	Rango	Media ± D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. de media	
							Inf	Sup
Volumen Global (ml)	A	85	300-10400	3626,7 ± 2096,4	0,00	1754	1145,4	2358,4
	B	70	300-8400	1874,3 ± 1669,3				

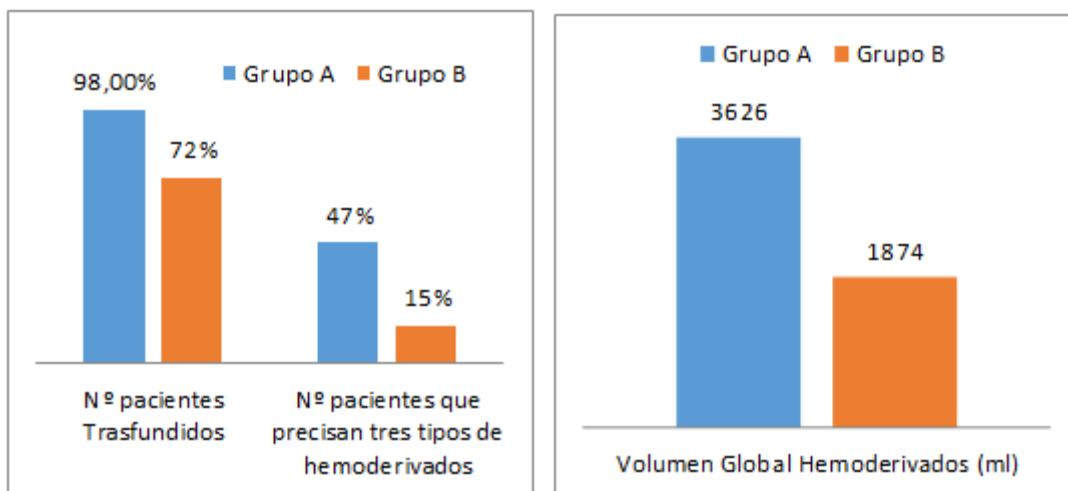


Figura 15: Requerimientos transfusionales globales.

5.2.2. Requerimiento desglosado de los distintos hemoderivados:

Plasma fresco congelado:

El 97% de los pacientes del grupo A recibieron PFC mientras que tan sólo al 51,5% de los pacientes del grupo B se les administró PFC, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa, presentando los pacientes del grupo B un menor riesgo transfusional de PFC (RR 0,53). El volumen medio trasfundido de PFC en aquellos pacientes que lo precisaron, fue de 1885 ml en el grupo A y 968 ml en el grupo B lo que implica una reducción en 916 ml del PFC trasfundido por paciente (IC 95% [609-1224]).

Concentrado de Plaquetas (pool de plaquetas):

El 51 % de los pacientes del grupo A recibieron Pool de plaquetas mientras que tan sólo al 27 % de los pacientes del grupo B se les administró pool de plaquetas, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa, presentando los pacientes del grupo B un menor riesgo transfusional de plaquetas (RR 0,53). El volumen medio de plaquetas administradas en aquellos que lo precisaron fue de 641 ml y 576 ml en el grupo A y B respectivamente, no resultando significativas éstas diferencias.

Concentrado de hematíes:

El 90 % de los pacientes del grupo A recibieron PFC mientras que tan sólo el 58 % de los pacientes del grupo B precisaron C.hematíes, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa, presentando los pacientes del grupo B un menor riesgo transfusional de C.Hematíes (RR 0,64). En cuanto a los pacientes que requirieron una transfusión masiva, definida como una administración de 6 o más concentrados de hematíes (1600 ml), se practicó en el 26% de los pacientes del grupo A y el 12 % del grupo B, siendo también estadísticamente significativas éstas diferencias, lo que supone un menor riesgo de transfusión masiva de C. Hematíes en el grupo B (RR de 0,51). El volumen medio de C. hematíes trasfundidos en aquellos pacientes donde se administraron necesariamente, fue de 1605 ml en el grupo A y de 986 ml en el grupo B, lo que supone una reducción del volumen medio de C.hematíes trasfundidos en 618 ml IC 95% [312-924 ml].

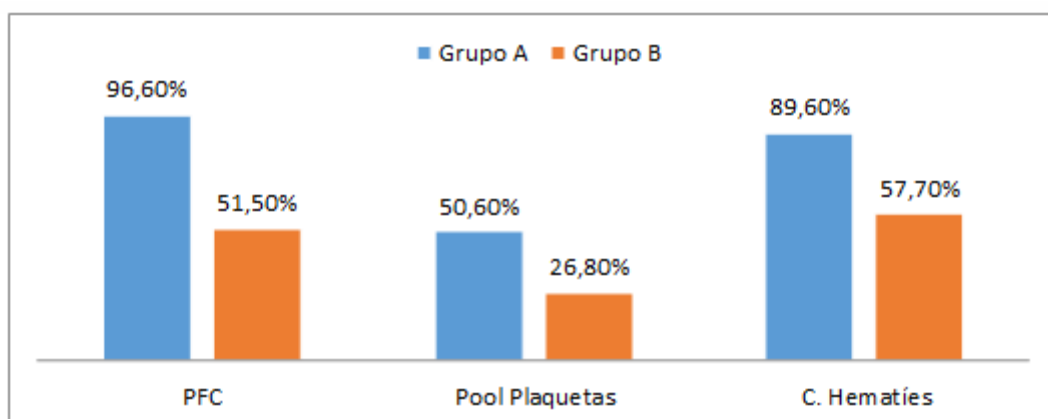


Figura 16: Frecuencia transfusional desglosada según hemoderivado.

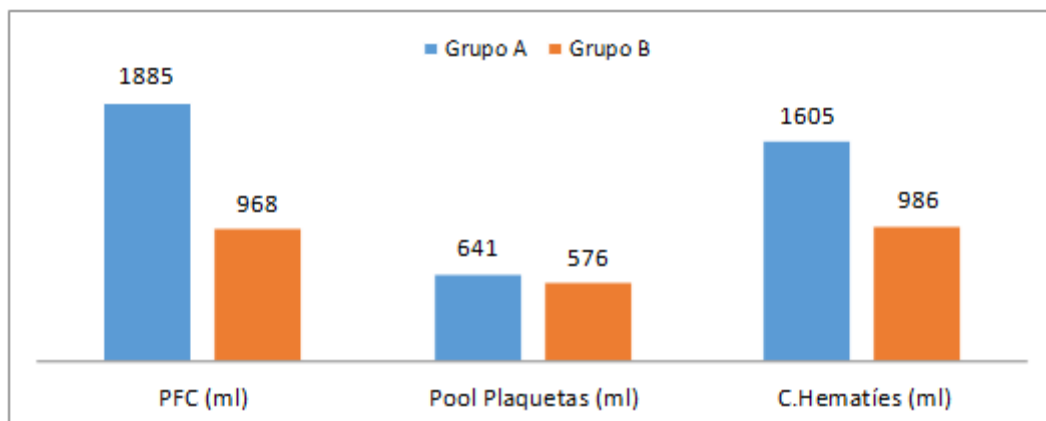


Figura 17: Volumen transfusional desglosada según hemoderivado.

Tabla 29: Frecuencia transfusional de PFC, C.Plaquetas y C. Hematíes durante el THO.

Frecuencia Transfusional		Grupo A (N=87)	Grupo B (N=97)	p	R.R	I.C 95% RR	
						Inf.	Sup.
PFC	Si	84 (96,6%)	50 (51,6 %)	0,00	0,53	0,44	0,65
	No	3 (3,4%)	47 (48,4)				
Pool Plaquetas	Si	44 (50,6%)	26 (26,8%)	0,00	0,53	0,36	0,78
	No	43 (49,4%)	71 (73,2%)				
Concentrado Hematíes	Si	78 (89,6%)	56 (57,7%)	0,00	0,64	0,54	0,77
	No	9 (10,4%)	41 (42,3%)				
Transfusión masiva (≥6 C. Hematíes)	Si	23 (26,4%)	13 (13,4%)	0,01	0,51	0,27	0,94
	No	64 (73,6%)	84 (86,6%)				

Tabla 30: Volumen transfusional de PFC, C.Plaquetas y C. Hematíes durante el THO.

Volumen Transfusional	Grupo	N	Rango	Media ± D.E	p	Dif de media	I. C 95% Dif de media	
							Inf	Sup
PFC	A	84	300-4600	1885,6 ± 1044,1	0,00	916,5	608,6	1224,3
	B	50	300-3000	968,1 ± 493,7				
Pool Plaquetas	A	44	320-1600	641,4 ± 311,7	0,35	65	-78,8	210,1
	B	26	400-1200	576,3 ± 255,1				
Concentrado Hematíes	A	78	340-5640	1605,3 ± 958,4	0,00	618	312,4	923,7
	B	56	245-5330	986,4 ± 810,6				

6.2.3. Sangrado estimado:

El volumen del sangrado estimado durante el THO fue de 3056 ml en el grupo A y de 2367 ml en el grupo B (tabla 31), lo que supone una reducción significativa del sangrado en 688 ml con un IC 95% de [209-1167 ml].

Tabla 31: Sangrado estimado durante el THO

Sangrado	Grupo	N	Rango	Media ± DE	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. de media	
							Inf	Sup
Volumen Estimado (ml)	A	87	600-9000	3056 ± 1568,7	0,00	688,5	209,9	1167,1
	B	97	500-8000	2367 ± 1705,8				

5.2.4. Reposición y pérdidas de fluidos:

No se detectaron diferencias entre ambos grupos con respecto al volumen administrado de fluidos cristaloides (2466 ml en el grupo A y 2638 en el grupo B), ni de coloides (1287 ml en el grupo A y 1046 ml en el grupo B). Tampoco se hallaron diferencias en relación a las pérdidas de líquidos por diuresis (1677 ml grupo A y 1746 grupo B), insensibles (3391 ml grupo A y 3498 ml grupo B) ni por ascitis (1847 cc grupo A y 2268 cc grupo B). Véase tabla 32.

Tabla 32: Aportes y pérdidas de líquidos durante el THO.

Aportes y pérdidas	Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p	Dif. media	I.C 95% Dif. de media	
							Inf	Sup.
Cristaloides	A	87	1000-6200	2466,1 \pm 557,9	0,07	-172,6	-359,9	14,8
	B	97	1000-6000	2638,65 \pm 710,8				
Coloides	A	87	200-5500	1287,3 \pm 950,3	0,06	241,9	-10,2	493,2
	B	97	500-4500	1045,87 \pm 778,6				
Diuresis	A	87	400-4770	1677,41 \pm 749,9	0,53	-69,3	-286,7	148,2
	B	97	500-4300	1746,69 \pm 720,6				
Ascitis	A	87	0-13000	1847,1 \pm 3078,5	0,43	-421	-1489,8	647,6
	B	97	0-19000	2268,2 \pm 4114,8				
Pérdidas Insensibles	A	87	1300-7908	3391,3 \pm 1367,9	0,57	-107,4	-495,9	281,1
	B	97	1282-9200	3498,8 \pm 1301,1				

5.2.5. Empleo de recuperador de células y de fármacos prohemostáticos:

Un recuperador de sangre fue empleado en el 60% de los pacientes del grupo A y el 49,5 % del grupo B y el volumen medio de sangre recuperada fue de 1412 ml y 1290 en el grupo A y B respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 33 y 34).

En cuanto al empleo de fármacos prohemostáticos, no hubo diferencias en la tasa de empleo de antifibrinolíticos (96.5 % de los pacientes del grupo A y en el 97.9% del grupo B). En cuanto al empleo de concentrado de fibrinógeno, fue administrado al 8% de los pacientes del grupo B, mientras que en el grupo B hubo un incremento estadísticamente significativo utilizándose en el 25 % de los pacientes (tabla 34), además, en el grupo A fue empleado en pacientes que

precisaron grandes cantidades de PFC mientras que en el grupo B, no hubo diferencias en el volumen de PFC administrado entre aquellos que recibieron complejo de fibrinógeno y en aquellos que no lo recibieron (tabla 35).

Tabla 33: Volumen de sangre recuperada durante el THO.

Recuperador de células	Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. de media	
							Inf	Sup
Volumen Recuperado	A	52	300-4800	1412,8 \pm 987,5	0,45	122,8	-316,7	560,7
	B	48	200-4500	1290,1 \pm 1220,7				

Tabla 34: Empleo de recuperador y fármacos prohemostáticos durante el THO.

Empleo de:	Grupo	N	Frecuencia	Porcentaje	P
Recuperador de sangre	A	87	52	59,7%	0,13
	B	97	48	49,5%	
AntiFibrinolítico	A	87	85	96,5%	0,91
	B	97	95	97,9%	
Complejo Fibrinógeno	A	87	7	8%	0,01
	B	97	24	24,7 %	
Vasopresores	A	87	17	19,5 %	0,14
	B	97	28	28,8 %	

Tabla 35: Empleo de fibrinógeno según el volumen de PFC empleado en ambos grupos.

	Complejo Fibrinógeno	Volumen de PFC empleado	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. de media	
					Inf	Sup
Grupo A (n=87)	Si	3352,1 \pm 706,4	0,00	1796,3	1190,0	2402,6
	No	1725,1 \pm 916,6				
Grupo B (n=97)	Si	950,1 \pm 529,2	0,34	-182,8	-565,3	199,6
	No	1132,8 \pm 838,4				

5.2.6. Evolución de PVC y Hemodinámica en las distintas fases del THO.

Los valores basales de PVC, 13,6 mmHg en el grupo A y 13,2 mmHg en el grupo B, experimentan un descenso estadísticamente significativo en ambos

grupos en la fase I y en la fase II para luego elevarse nuevamente tras la reperfusión hepática en las sucesivas fases del THO (tabla 36 y figura 18). Las cifras de PVC fueron más bajas en el grupo B con respecto al grupo A en todas las fases del THO (tabla 37). En la fase I, las cifras de PVC fueron de 12,3 mmHg en el grupo A mientras que en el grupo B fueron de 8 mmHg (IC 95%[3,2-5]). En la fase II, la PVC en el grupo A fue de 11,2 mmHg y en el grupo B de 7,81 mmHg (IC 95% [2,5-4,3]). En la fase III. las cifras de PVC fueron de 12,4 mmHg y 10,27 mmHg en el grupo A y B respectivamente (IC 95% [1,1-3,1]).

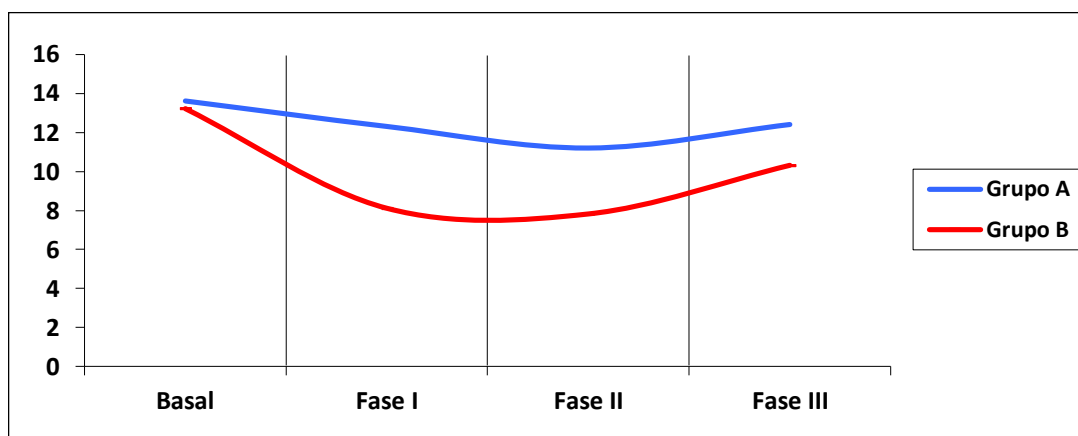


Figura 18: Cifras de PVC en las distintas fases del THO

Tabla 36: Evolución de las cifras de PVC durante el THO en ambos grupos.

Evolución de PVC en las distintas fases del THO		Grupo	N	Dif. de media ± D.E	p	I.C 95% Dif. de media	
						Inf	Sup
Par 1	PVC Preop	A	87	1,34 ± 4,29	0,00	0,43	2,25
	PVC Fase 1	B	97	4,25 ± 2,83	0,00	3,67	4,82
Par 2	PVC Fase 1	A	87	1,02 ± 2,22	0,02	0,54	1,49
	PVC Fase 2	B	97	1,13 ± 1,96	0,00	0,73	1,52
Par 3	PVC Fase 2	A	87	-1,2 ± 3,1	0,00	-1,86	-0,53
	PVC Fase 3	B	97	-2,47 ± 2,77	0,00	-3,02	-1,91

No se detectaron diferencias entre ambos grupos diferencias en los parámetros hemodinámicos de IC, PAM y Sv mixta en las distintas fases del THO. Véase tabla 37. La PAM y el IC sufren un ligero descenso durante la fase

anhepática en ambos grupos, mejorando tras la reperfusión hepática, mientras que la SV mixta de O₂ se mantiene estable en las distintas fases del THO.

Tabla 37: Comparación de las cifras de PVC de ambos grupos en cada fase del THO.

Parametro Hemodinámico		Grupo	N	Rango	Media ± D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. de media	
								Inf	Sup
PVC	Preop.	A	87	6-25	13,6 ± 4,9	0,5	0,43	-0,8	1,7
		B	97	5-30	13,19 ± 3,8				
	Fase I	A	87	4-22	12,3 ± 3,9	0,000	4,1	3,2	5
		B	97	3-19	8,1 ± 1,7				
	Fase II	A	87	3-22	11,2 ± 3,46	0,000	3,4	2,5	4,3
		B	97	2-13	7,81 ± 2,73				
Fase III	A	87	3-19	12,4 ± 3,22	0,000	2,2	1,1	3,1	
	B	97	2-21	10,27 ± 3,71					
PAM	Preop.	A	87	67-94	78,44 ± 10,60	0,22	1,40	-1,06	4,47
		B	97	66-98	76,74 ± 8,39				
	Fase I	A	87	53-93	69,25 ± 7,43	0,41	1,11	-3,1	1,27
		B	97	61-97	70,16 ± 7,57				
	Fase II	A	87	53-91	69,36 ± 7,07	0,64	0,49	-1,58	2,56
		B	97	58-94	68,8 ± 7,16				
Fase III	A	87	66-85	76,2 ± 6,06	0,48	0,65	-1,21	2,52	
	B	97	56-94	75,5 ± 6,68					
IC	Preop.	A	87	3,5-7	5,12 ± 1,49	0,14	0,36	-0,11	0,77
		B	97	3,3-8,5	4,80 ± 1,54				
	Fase I	A	87	3,4-7	4,93 ± 1,23	0,10	0,76	-0,63	0,72
		B	97	2,7-10	4,61 ± 1,44				
	Fase II	A	87	2,7-6,4	4,90 ± 1,19	0,36	0,19	-0,21	0,58
		B	97	2,4-7,3	4,74 ± 1,53				
Fase III	A	87	4,4-6,9	5,62 ± 1,34	0,76	-0,63	-0,46	0,33	
	B	97	3,9-9,1	5,7 ± 1,40					
SvO ₂	Preop.	A	87	75-94	82,55 ± 5,05	0,1	1,24	-0,24	2,72
		B	97	77-98	81,31 ± 5,12				
	Fase I	A	87	77-92	79,06 ± 4,57	0,06	-1,46	-2,97	0,04
		B	97	76-98	80,53 ± 5,66				
	Fase II	A	87	79-92	79,81 ± 6,0	0,18	-1,21	-3,01	0,58
		B	97	73-96	81,03 ± 6,34				
Fase III	A	87	72-90	82,32 ± 5,30	0,09	0,84	-3,08	0,22	
	B	97	76-97	83,75 ± 6,0					

5.3. Objetivos secundarios:

5.3.1. Evolución de las pruebas de coagulación durante las distintas fases del THO.

A).Recuento plaquetario y Hemoglobina:

De forma global existe un descenso en ambos grupos del recuento plaquetario a lo largo de las distintas fases del THO que comienza ya en la fase de hepatectomía con respecto al recuento basal, aunque en la fase anhepática no se detectaron diferencias con respecto a la fase anterior en ninguno de los dos grupos. Tras la reperfusión, se produce un importante descenso en ambos grupos, persistiendo en el control analítico de la fase neohepática (tabla 38 y figura 19).

Cuando se compara el recuento entre ambos grupos en las distintas fases del THO, no se objetivan diferencias entre ambos grupos en el recuento plaquetario basal ni en la fase de hepatectomía, aunque sí se detecta un recuento plaquetario ligeramente mayor en el grupo B en la fase anhepática ($70689 \times 10^3/\text{mm}^3$) con respecto al grupo A ($85371 \times 10^3/\text{mm}^3$) diferencias que desaparecen tras la reperfusión y la fase neohepática (tabla 39).

De forma global existe un descenso en ambos grupos de la hemoglobina a lo largo de las distintas fases del THO que comienza ya en la fase de hepatectomía con respecto al recuento basal. Cuando se comparan las cifras de hemoglobina entre ambos grupos en las distintas fases del THO, no se objetivan diferencias significativas (tabla 38 y 39).

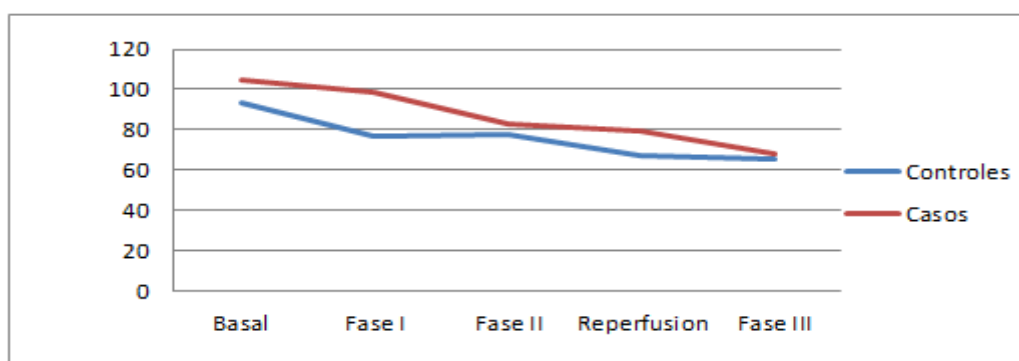


Figura 19: Evolución del recuento plaquetario durante el THO.

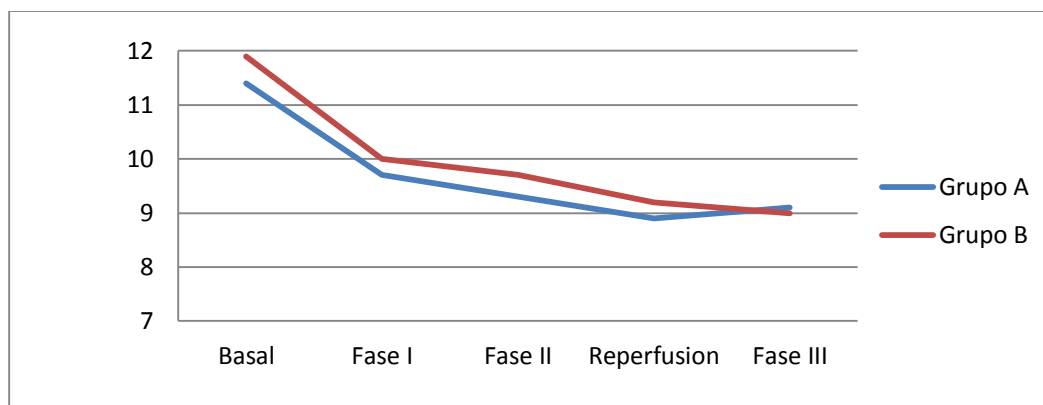


Figura 20: Evolución de la Hemoglobina durante el THO.

Tabla 38: Evolución del recuento plaquetario y Hemoglobina durante el THO.

Evolución del Recuento Plaquetario	Grupo	N	Dif. de media ± D.E	p	I.C 95% Dif. de media	
					Inf	Sup
Preoperatorio – Fase 1	A	87	18942,5 ± 23868,1	0,00	13855,5	24029,5
	B	97	17556,7 ± 30327,1	0,00	11443,7	23668,2
Fase 2 – Fase 2	A	87	2402,3 ± 16675,1	0,18	-1151,9	5955,9
	B	97	1247,4 ± 21148,3	0,56	-3014,9	5509,7
Fase 2- Reperfusion	A	87	6425,3 ± 20329,1	0,00	2092,3	10757,7
	B	97	15185,5 ± 19779,2	0,00	11199,1	19171,9
Reperfusion – Fase III	A	87	1022,9 ± 10624,6	0,37	-1241,3	3287,3
	B	97	3185,5 ± 6243,9	0,00	1927,1	4443,9
Evolución de cifras de Hemoglobina	Grupo	N	Dif. de media ± D.E	p	I.C 95% Dif. de media	
					Inf	Sup
Preoperatorio – Fase 1	A	87	1,87 ± 1,38	0,00	1,56	2,18
	B	97	1,91 ± 1,15	0,00	1,68	2,15
Fase 2 – Fase 2	A	87	0,36 ± 1,77	0,08	1,77	0,21
	B	97	0,32 ± 1,24	0,01	0,06	0,57
Fase 2- Reperfusion	A	87	0,41 ± 1,22	0,04	0,13	0,67
	B	97	0,50 ± 1,19	0,00	0,25	0,74
Reperfusion – Fase III	A	87	-0,87 ± 1,12	0,47	-0,32	0,15
	B	97	0,23 ± 0,99	0,02	0,03	0,43

Tabla 39: Comparación del recuento plaquetario y Hemoglobina de ambos grupos en las distintas fases del THO.

Recuento Plaquetas	Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. Media	
							Inf.	Sup.
Basal	A	87	19000-313000	95034,4 \pm 46045,5	0,1	-9140	-23041	4761
	B	97	22000-320000	104174 \pm 49654,8				
Fase I	A	87	22000-269000	73092,1 \pm 44259,4	0,06	-13526	-26882	+172
	B	97	25000-320000	86618,5 \pm 49284,9				
Fase 2	A	87	33000-245000	70689,6 \pm 35767,1	0,02	-14681	-26683	-2681
	B	97	28000-290000	85371 \pm 45904,1				
Post Reperf.	A	87	26000-165000	64264,4 \pm 25399,8	0,06	-5921	-15422	+3601
	B	97	27000-180000	70185,5 \pm 38340,7				
Fase 3	A	87	39000-130000	59241,4 \pm 17470,8	0,07	-7006	-14952	+940
	B	97	32000-140000	66247,4 \pm 32955,2				
Hemoglobina	Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. Media	
							Inf.	Sup.
Basal	A	87	7-14,1	11,41 \pm 2,36	0,08	-0,58	-1,25	0,08
	B	97	7-13,9	11,99 \pm 2,23				
Fase I	A	87	5,5-14	9,69 \pm 2,03	0,23	-0,38	-1,01	0,24
	B	97	5,6-12,5	10,07 \pm 2,16				
Fase 2	A	87	6-12,5	9,31 \pm 1,56	0,11	-0,44	-0,99	0,09
	B	97	6,2-13,3	9,75 \pm 1,99				
Post Reperf.	A	87	6-12	8,92 \pm 1,3	0,10	-0,33	-0,74	0,06
	B	97	7-13	9,25 \pm 1,44				
Fase 3	A	87	6,4-12	9,1 \pm 1,28	0,95	-0,013	-0,42	0,39
	B	97	6,5-13	9,06 \pm 1,51				

C).Tiempos de coagulación:

En general existe un alargamiento progresivo de todos los tiempos a lo largo del THO (tabla 40 y figura 21). En la fase I hay un alargamiento estadísticamente significativo de todos los tiempos con respecto a la analítica basal y de igual modo en la fase II con respecto a la fase I. Tras la reperfusión se objetiva un alargamiento de los tiempos en ambos grupos, valores que se mantienen en la fase neohepática con respecto al INR, mientras que el TPTA y el TT sufren un ligero acortamiento en dicha fase con respecto a la reperfusión.

Cuando se comparan los tiempos de ambos grupos en las distintas fases del THO, no se hallaron diferencias significativas en la analítica basal, fases I ni II. En cuanto al TPTA y TT, los valores se mantuvieron también similares tras la reperfusión y en la fase neohepática, mientras que el INR se encuentra ligeramente más alargado en el grupo B (INR 2,21) con respecto al grupo A (INR 2,04) tras la reperfusión, diferencias que se mantienen en la fase neohepática (INR 2,05 en grupo A y 2,22 en grupo B). Véase tabla 41.

Tabla 40: Evolución de los tiempos de coagulación durante el THO.

Evolución de los Tiempos De Coagulación		Grupo	N	Dif. de media ± D.E	p	I.C 95%	
						Dif de media	
						Inf.	Sup.
INR	Preop - Fase 1	A	87	-0,08 ± 0,20	0,00	-0,12	-0,04
		B	97	-0,19 ± 0,21	0,01	-0,23	-0,14
	Fase 1 - Fase 2	A	87	-0,11 ± 0,36	0,00	-0,18	-0,03
		B	97	-1,0 ± 0,22	0,00	-1,04	-0,95
	Fase 2 - Reperfusión.	A	87	-0,34 ± 0,47	0,00	-0,44	-0,23
		B	97	-0,45 ± 0,43	0,00	-0,54	-0,36
Postreperf - Fase 3	A	87	-0,01 ± 0,21	0,7	-0,05	0,03	
	B	97	-0,01 ± 0,24	0,81	-0,06	0,04	
TPTA (sg)	Preop - Fase 1	A	87	-2,70 ± 5,32	0,00	-3,83	-1,56
		B	97	-5,01 ± 6,07	0,00	-6,23	-3,78
	Fase 1 - Fase 2	A	87	-2,40 ± 8,08	0,04	-4,12	-0,67
		B	97	-2,67 ± 10,81	0,02	-4,85	-0,49
	Fase 2 - Reperfusión.	A	87	-27,57 ± 21,24	0,00	-32,10	-23,05
		B	97	-32,35 ± 27,60	0,02	-37,91	-26,78
Reperfusion - Fase 3	A	87	16,47 ± 17,83	0,00	12,66	20,27	
	B	97	26,78 ± 22,33	0,00	22,19	31,20	
TT (sg)	Preop - Fase 1	A	87	-1,60 ± 1,81	0,03	-1,9	-1,24
		B	97	-1,59 ± 1,95	0,00	-1,98	-1,19
	Fase 1 - Fase 2	A	87	-1,0 ± 2,17	0,00	-1,46	-0,53
		B	97	-1,18 ± 1,91	0,00	-1,56	-0,79
	Fase 2 - Reperfusión.	A	87	-4,18 ± 3,96	0,00	-5,02	-3,33
		B	97	-3,52 ± 3,44	0,00	-4,21	-2,82
Reperfusión- Fase 3	A	87	0,91 ± 2,27	0,00	0,42	1,39	
	B	97	0,71 ± 1,6	0,00	0,38	1,0	

Tabla 41: Comparación de los tiempos de coagulación de ambos grupos en las distintas fases del THO.

Tiempos de Coagulación	Grupo	N	Rango	Media ± D.E	p	Di. de media	I. C 95% Dif. de media		
							Inf.	Sup.	
INR	Basal	A	87	1,02-2,7	1,51 ± 0,31	0,20	0,05	-0,02	0,12
		B	97	1,02-2,8	1,46 ± 0,21				
	Fase 1	A	87	1,17-2,9	1,59 ± 0,27	0,19	-0,06	-0,15	0,03
		B	97	1,11-2,8	1,65 ± 0,36				
	Fase 2	A	87	1,14-3,2	1,70 ± 0,35	0,29	-0,06	-0,16	0,04
		B	97	1,20-3,2	1,76 ± 0,38				
	Reperfusion	A	87	1,28-4,4	2,04 ± 0,55	0,04	-0,17	-0,33	-0,01
		B	97	1,22-4,5	2,21 ± 0,56				
Fase 3	A	87	1,32-3,8	2,05 ± 0,47	0,03	-0,17	-0,3	-0,03	
	B	97	1,3-3,9	2,22 ± 0,46					
TPTA (sg)	Basal	A	87	22-58	33,46 ± 5,38	0,08	1,3	-0,60	2,60
		B	97	22-62	32,10 ± 6,27				
	Fase 1	A	87	24,8-68,4	36,15 ± 6,95	0,07	-2,19	-4,57	0,19
		B	97	23,1-82,4	38,34 ± 9,14				
	Fase 2	A	87	26-99,8	37,56 ± 10,46	0,06	-3,54	-7,08	0,01
		B	97	25-87	41,01 ± 13,47				
	Reperfusion	A	87	33,6-138	67,13 ± 2,98	0,06	-6,23	-14,1	1,55
		B	97	33,8-140	73,36 ± 29,67				
Fase 3	A	87	33-90	49,65 ± 9,08	0,23	-1,93	-5,15	1,29	
	B	97	35-98	51,58 ± 12,54					
TT (sg)	Basal	A	87	11,80	16,96 ± 2,4	0,09	-0,74	-1,57	0,09
		B	97	11,70	17,76 ± 3,2				
	Fase 1	A	87	12,1-26	18,56 ± 2,66	0,06	-0,73	-1,59	0,13
		B	97	13,3-28	19,29 ± 3,19				
	Fase 2	A	87	12,8-27	19,56 ± 2,86	0,06	-0,91	-1,83	0,01
		B	97	14,2-28,3	20,47 ± 3,38				
	Reperfusion	A	87	14,9-33	23,74 ± 3,91	0,08	-0,25	-1,42	0,92
		B	97	13,4-33,2	23,99 ± 4,08				
Fase 3	A	87	14-29	22,83 ± 3,21	0,07	-0,45	-1,37	0,47	
	B	97	14-30	23,28 ± 3,10					

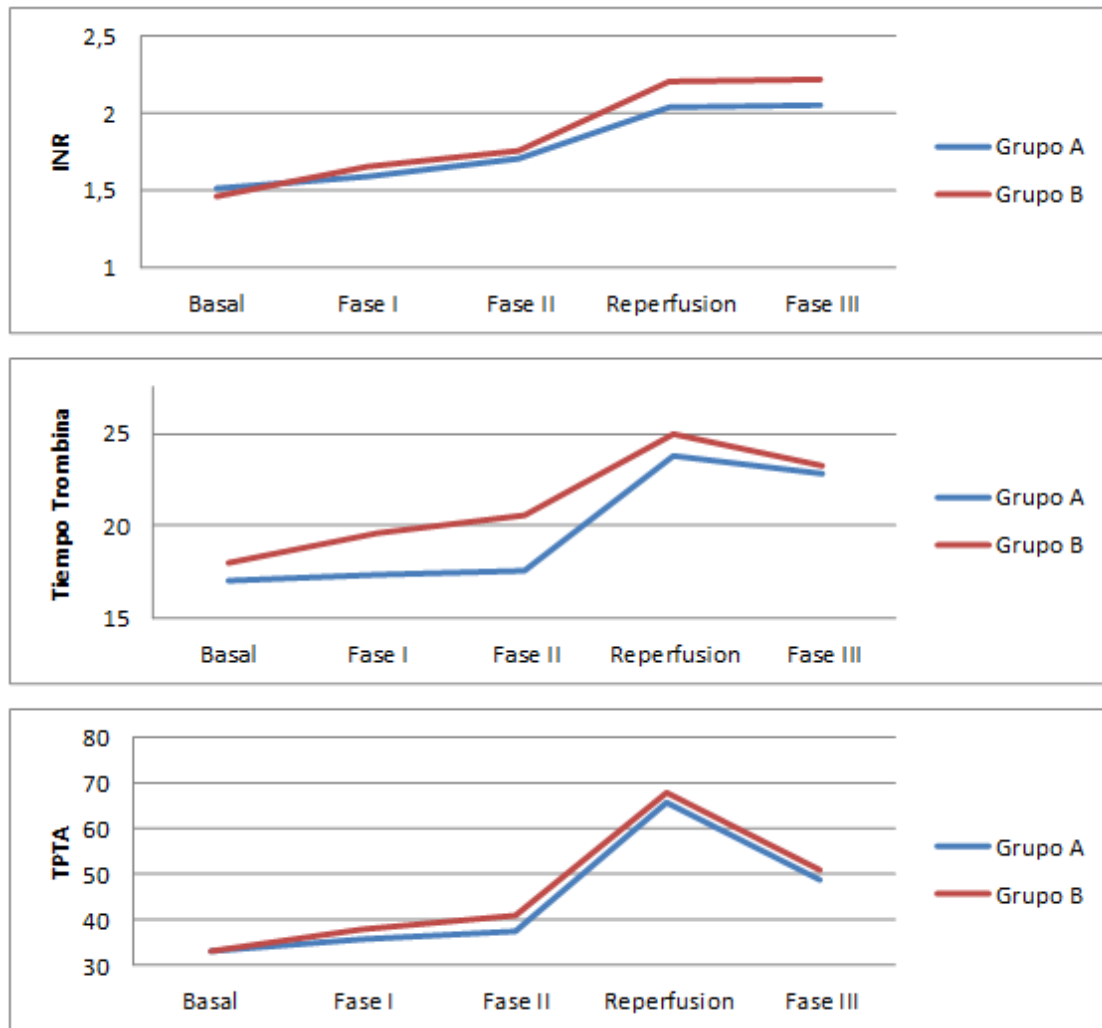


Figura 21: Evolución de los tiempos de coagulación durante el THO

D). Niveles de Fibrinógeno, Factor V y Dímero D:

Se aprecia un descenso progresivo estadísticamente significativo en ambos grupos de los niveles de fibrinógeno y de FV en las distintas fases del THO, que comienza a objetivarse en la fase I, pero sobre todo en las fases II y postreperusión. En la fase III no se producen importantes cambios en las cifras de FV que descienden ligeramente con respecto a la postreperusión mientras que las cifras de fibrinógeno se mantuvieron similares. En cuanto a los niveles de Dímero D también hay un descenso estadísticamente significativo en ambos grupos durante las sucesivas fases del THO con respecto a los niveles iniciales que reflejan un estado basal de hiperfibrinólisis, aunque tras la reperusión se elevan bruscamente, persistiendo altas en la fase II (tabla 42 y figura 22-24).

Al compararse las cifras entre ambos grupos, no se hallaron diferencias importantes en los niveles de factor V en las distintas fases del THO ni en los valores de DD, en cambio, los niveles de fibrinógeno, cuyos valores eran similares en la analítica basal y en las fase I y II, tras la reperfusión y en la fase neohepática presentan niveles ligeramente más elevados en el grupo A con respecto al grupo B (tabla 43).

Tabla 42: Evolución de los niveles de Fibrinógeno, FV y DD durante el THO.

Evolución de los niveles de :		Grupo	N	Dif. de media ± D.E	p	I.Confianza 95%		
						Dif. de media		
						Inf.	Sup.	
FIBRINÓGENO	Preoperatorio – Fase 1	A	87	37,95 ± 45,97	0,00	28,15	47,74	
		B	97	39,39 ± 38,77	0,00	31,57	47,20	
	Fase 1-- Fase 2	A	87	6,87 ± 32,97	0,06	-0,15	13,89	
		B	97	14,36 ± 22,82	0,00	9,76	18,95	
	Fase 2 – Reperfusión.	A	87	17,35 ± 28,36	0,00	11,30	23,39	
		B	97	25,63 ± 26,24	0,00	20,34	30,91	
	Reperfusión -- Fase 3	A	87	1,04 ± 11,96	0,42	-1,51	3,59	
		B	97	-0,56 ± 12,71	0,66	-3,12	2,00	
	FACTOR V	Preoperatorio – Fase 1	A	87	7,81 ± 10,96	0,00	5,47	10,14
			B	97	11,23 ± 9,97	0,00	9,10	13,35
Fase 1-- Fase 2		A	87	2,36 ± 10,47	0,04	0,12	4,59	
		B	97	7,53 ± 10,02	0,00	5,51	9,54	
Fase 2 – Reperfusión		A	87	13,01 ± 11,87	0,00	10,48	15,53	
		B	97	14,06 ± 10,77	0,00	11,88	16,23	
Reperfusión -- Fase 3		A	87	2,06 ± 3,65	0,00	1,28	2,83	
		B	97	1,57 ± 3,23	0,00	0,92	2,22	
Preoperatorio – Fase 1		A	87	338,9 ± 497,2	0,00	233,02	444,95	
		B	97	226,3 ± 576,1	0,00	110,24	342,43	
DÍMERO D	Fase 1-- Fase 2	A	87	51,8 ± 729,4	0,51	-103,68	207,24	
		B	97	59,5 ± 509,5	0,25	-43,16	162,21	
	Fase 2 – Reperfusión	A	87	-544,3 ± 1275,1	0,00	-816,12	-272,59	
		B	97	-481,3 ± 1103,3	0,00	-703,71	-258,97	
	Reperfusión -- Fase 3	A	87	109,8 ± 1190,2	0,45	-143,79	363,55	
		B	97	25,1 ± 987,3	0,37	-173,88	224,11	
	Preoperatorio – Fase 1	A	87	338,9 ± 497,2	0,00	233,02	444,95	
		B	97	226,3 ± 576,1	0,00	110,24	342,43	

Tabla 43: Comparación de los niveles de fibrinógeno, FV y DD de ambos grupos en las distintas fases del THO.

Niveles de:	Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p	Dif de media	I.Confianza 95% dif de media			
							Inf.	Sup.		
FIBRINOGENO	Basal	A	87	40-485	173,59 \pm 83,91	0,2	-5,27	-27,85	17,85	
		B	97	41-385	178,86 \pm 75,54					
	Fase I	A	87	52-322	135,6 \pm 56,6	0,67	-3,8	-20,24	14,62	
		B	97	41-345	139,4 \pm 62,6					
	Fase 2	A	87	51-290	128,8 \pm 50,5	0,63	3,6	-11,39	18,77	
		B	97	47-344	125,1 \pm 52,8					
	Reperfusion	A	87	45-260	111,4 \pm 39,4	0,04	11,9	0,27	23,65	
		B	97	30-265	99,4 \pm 40,8					
	Fase 3	A	87	53-240	110,4 \pm 32,8	0,04	10,3	0,60	20,10	
		B	97	52-260	100,1 \pm 34,0					
	FACTOR V	Basal	A	87	17-102	52,88 \pm 18,89	0,15	-6,02	-12,02	0,02
			B	97	16-97	58,90 \pm 23,76				
Fase I		A	87	13-90	45,1 \pm 16,8	0,35	-2,6	-8,15	2,89	
		B	97	9-105	47,8 \pm 20,6					
Fase 2		A	87	10-96	42,8 \pm 14,8	0,28	2,5	-2,11	7,19	
		B	97	11-90	40,3 \pm 16,9					
Reperfusion		A	87	6-69	29,8 \pm 12,2	0,06	2,9	-0,57	6,55	
		B	97	6-77	26,8 \pm 12,3					
Fase 3		A	87	5-65	27,7 \pm 11,2	0,06	3,1	-0,13	6,33	
		B	97	7-69	24,6 \pm 10,9					
DIMERO D		Basal	A	87	41-385	1818,3 \pm 1559,2	0,31	253,5	-163,55	671,55
			B	97	145-6300	1564,5 \pm 1327				
	Fase I	A	87	134-6820	1480,4 \pm 1299,8	0,42	142,2	-202,6	487,03	
		B	97	155-5400	1338,2 \pm 1068,7					
	Fase 2	A	87	267-5500	1428,7 \pm 1033,7	0,31	149,9	-138,2	438,2	
		B	97	238-6000	1278,7 \pm 947,8					
	Reperfusion	A	87	500-10000	1973,1 \pm 1632,8	0,28	251,7	-207,7	711,1	
		B	97	462-9500	1721,3 \pm 1524,9					
	Fase 3	A	87	440-10000	1863,1 \pm 1720,1	0,06	3,1	-0,1	6,3	
		B	97	420-10000	1696,2 \pm 1627,8					

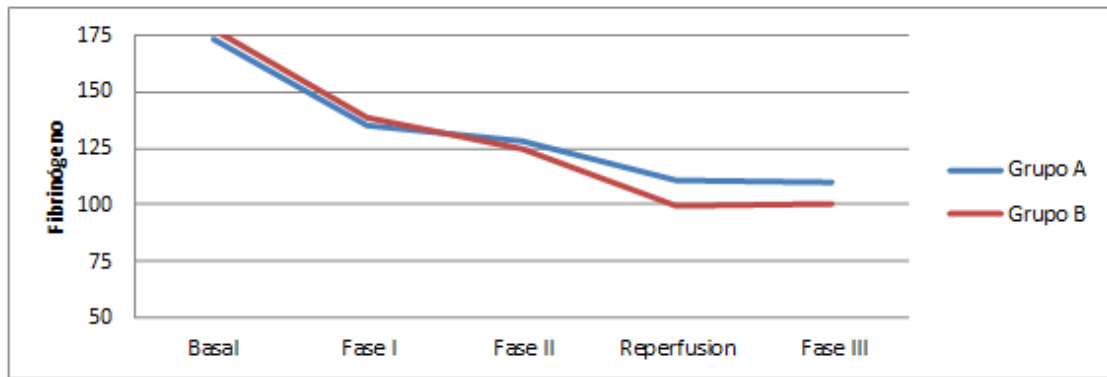


Figura 22: Evolución de las cifras de Fibrinógeno en las distintas fases del THO.

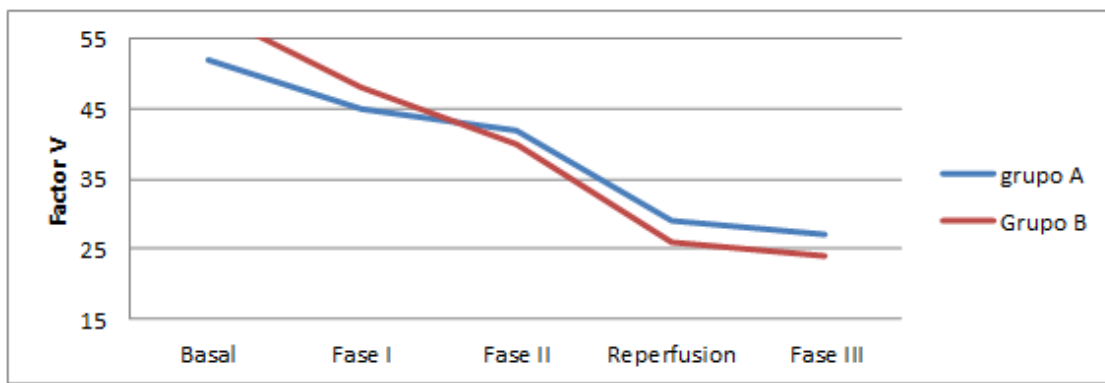


Figura 23: Evolución de las cifras de FV en las distintas fases del THO.

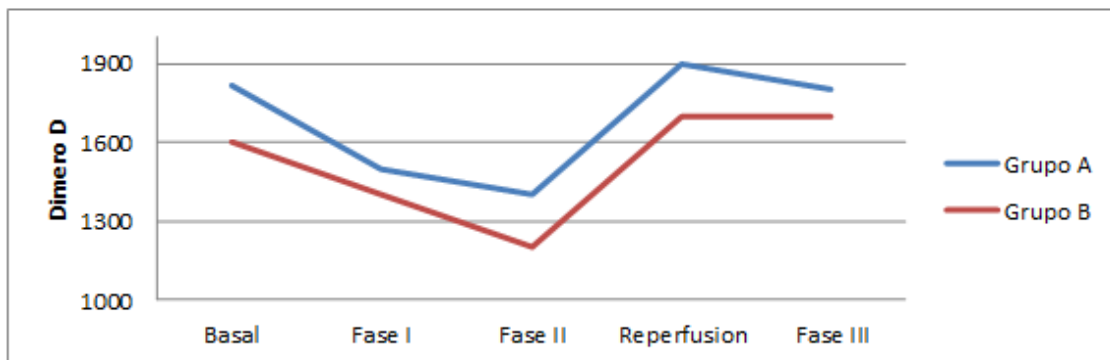


Figura 24: Evolución de las cifras de DD en las distintas fases del THO.

E).Control de la Calcemia, la acidosis y la temperatura.

No se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a los niveles de Ca iónico en las distintas fases del THO, destacando un descenso progresivo de sus niveles hasta la fase de reperfusion donde existe una elevación brusca

de la misma. El pH se mantiene similar en ambos grupos, existiendo un descenso leve del mismo tras la reperfusión manteniéndose en la fase neohepática. En cuanto a la temperatura corporal medida mediante el catéter central, permanece estable en las distintas fases del THO y de modo similar en ambos grupos (tabla 44).

Tabla 44: Comparación de los niveles de Calcio iónico, Temperatura y pH en las distintas fases del THO.

Niveles de:	Grupo	N	Rango	Media \pm D.E	p	Dif. de media	I.Confianza 95% Dif. de media		
							Inf.	Sup.	
Temperatura °C	Fase 1	A	87	35,5-36,7	36,02 \pm 0,39	0,27	0,06	-0,05	0,17
		B	97	35,5-36,6	35,95 \pm 0,36				
	Fase 2	A	87	35-36,8	35,93 \pm 0,50	0,97	-0,003	-0,14	0,14
		B	97	35-36,9	35,93 \pm 0,47				
	Reperfusion	A	87	35-37	35,83 \pm 0,54	0,48	-0,05	-0,21	0,10
		B	97	35-36,8	35,89 \pm 0,54				
Fase 3	A	87	35-37,1	35,84 \pm 0,61	0,13	-0,13	-0,30	0,39	
	B	97	35-37	35,97 \pm 0,56					
pH	Fase 1	A	87	7,25-7,45	7,37 \pm 0,05	0,11	-0,011	-0,02	0,002
		B	97	7,25-7,47	7,38 \pm 0,04				
	Fase 2	A	87	7,20-7,48	7,34 \pm 0,05	0,06	-0,012	-0,02	0,0008
		B	97	7,30-7,47	7,36 \pm 0,04				
	Reperfusion	A	87	7,25-7,43	7,33 \pm 0,04	0,18	-0,008	-0,02	0,003
		B	97	7,25-7,43	7,33 \pm 0,04				
Fase 3	A	87	7,22-7,48	7,32 \pm 0,05	0,15	-0,009	-0,02	0,003	
	B	97	7,18-7,47	7,33 \pm 0,04					
Calcio iónico	Fase 1	A	87	0,85-1,2	1,06 \pm 0,07	0,41	-0,008	-0,03	0,012
		B	97	1-1,2	1,07 \pm 0,07				
	Fase 2	A	87	0,75-1,23	1,02 \pm 0,12	0,20	-0,023	-0,06	0,012
		B	97	0,77-1,22	1,04 \pm 0,12				
	Reperfusion	A	87	0,70-1,3	0,97 \pm 0,13	0,86	0,003	-0,03	0,03
		B	97	0,70-1,2	0,97 \pm 0,11				
Fase 3	A	87	0,9-1,32	1,08 \pm 0,10	0,81	0,004	-0,03	0,03	
	B	97	0,95-1,3	1,08 \pm 0,11					

5.3.2. Análisis de la mortalidad, estancia hospitalaria y complicaciones

P.O en ambos grupos:

Análisis de la Mortalidad P.O, Estancia hospitalaria y en UCI.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la mortalidad P.O a los 6 meses del THO, aproximadamente el 12 % en ambos grupos. La estancia media hospitalaria en el grupo A fue de 14,6 días mientras que en el grupo B fue de 12,7 días, aunque estas diferencias no resultaron significativas, en cambio, sí se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación al tiempo de estancia media en UCI, que fue de $4,9 \pm 5,19$ en el grupo A y $3,56 \pm 3,99$ en el grupo B (tabla 45 y 46).

Tabla 45: Mortalidad Postoperatoria en los 6 primeros meses del THO.

Mortalidad	Grupo	N	Frecuencia	Porcentaje %	p	RR	I.Confianza 95% RR	
							Inf.	Sup
6 meses PostTHO	A	87	11	12,6%	0,95	0,97	0,45	2,1
	B	97	12	12,4%				

Tabla 46: Estancia Hospitalaria y en UCI en ambos grupos.

Estancia	Grupo	N	Rango	Media \pm D.Š	p	Dif. de media	I.Confianza 95% Dif. de media	
							Inf	Sup.
Hospitalaria (días)	A	87	7-45	$14,6 \pm 7,8$	0,15	1,9	-0,7	4,5
	B	97	6-68	$12,7 \pm 10$				
UCI (días)	A	87	2-45	$4,9 \pm 5,2$	0,05	1,4	0,04	2,7
	B	97	2-36	$3,5 \pm 3,9$				

Análisis de las complicaciones P.O:

a). Sangrado P.O, necesidad de transfusión P.O y/ o reintervención:

No se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al número de pacientes que presentaron sangrado P.O activo por los drenajes (11,5 % en el grupo A y del 14,4 % en el grupo B). Tampoco se detectaron diferencias en el

número de pacientes que precisaron reparación quirúrgica para controlar el sangrado P.O. (9,2 % y el 7, 2% en el grupo A y B respectivamente). En relación a la transfusión P.O, no se detectaron diferencias entre los dos grupos en el número de pacientes que precisaron transfusión de C. Hematíes, PFC o Plaqueta ni en el empleo de fármacos prohemostáticos (tabla 47).

Tabla 47: Complicaciones P.O de sangrado y requerimientos transfusionales en ambos grupos.

Complicaciones postoperatorias	Grupo	N	Frecuencia	Porcentaje	p	R.R	I.C 95% RR	
							Inf.	Sup.
Eventos de sangrado P.O	A	87	10	11,5 %	0,48	1,25	0,58	2,68
	B	97	14	14,4%				
Reintervención por sangrado	A	87	8	9,2%	0,62	0,78	0,29	2,07
	B	97	7	7,2%				
Transfusión PFC P.O	A	87	15	17,2%	0,46	0,77	0,39	1,54
	B	97	13	13,4%				
Transfusión de Plaquetas P.O	A	87	27	31%	0,15	0,69	0,42	1,14
	B	97	21	21,6%				
Transfusión de C. hematíes P.O	A	87	27	31 %	0,26	0,76	0,47	1,22
	B	97	23	23,7%				
Empleo P.O de Prohemostáticos	A	87	6	6,9%	0,55	1,34	0,49	3,62
	B	97	9	9,3%				

b) Complicaciones cardiorrespiratorias, renales, infecciosas y del injerto:

No se detectaron diferencias entre ambos grupos en relación a necesidad de ventilación mecánica prolongada ni en el desarrollo de SDRA o Fracaso renal con o sin necesidad de técnicas de depuración renal, en cambio, si se encontraron importantes diferencias en cuanto a la aparición de sobrecarga cardiocirculatoria que se redujo del 22,6 % en el grupo A al 8,1% en el grupo B (tabla 46). En relación a las complicaciones infecciosas no se detectaron diferencias entre ambos grupos en la tasa de eventos infecciosos globales, infecciones respiratorias, ITU, infecciones intrabdominales, bacteriemias ni desarrollo de cuadros sépticos. En el grupo A se detectaron un mayor número de disfunciones hepáticas precoces de causa no quirúrgica, aunque estas diferencias no fueron significativas. No se detectaron diferencias en el número de episodios de Fracaso primarios del injerto ni en el número de episodios de rechazo agudo.

A su vez, no se detectaron diferencias en el número de pacientes que precisaran retrasplante en el P.O inmediato debido a causas tanto vasculares (trombosis o estenosis vasculares) como no vasculares (tabla 48).

Tabla 48: Complicaciones P.O respiratorias, renales, infecciosas y del injerto en ambos grupos.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	Grupo	N	Frecuencia	Porcentaje	p	R.R	I.C 95% RR	
							Inf.	Sup.
V. Mecánica (>24h)	A	87	12	13,7 %	0,46	0,74	0,34	1,64
	B	97	10	10,3 %				
Sobrecarga	A	87	32	36,8 %	0,03	0,61	0,38	0,97
	B	97	22	22,6 %				
SDRA	A	87	7	8,1 %	0,59	1,28	0,51	3,22
	B	97	10	9,7 %				
Disfunción Renal	A	87	35	40,2 %	0,38	0,84	0,57	1,23
	B	97	33	34,02 %				
Necesidad de Hemofiltración	A	87	8	9,1 %	0,62	1,23	0,52	2,92
	B	97	11	11,3 %				
Episodios Infecciosos	A	87	19	21,8 %	0,35	0,75	0,41	1,37
	B	97	16	16,4 %				
Infecciones Respiratorias	A	87	9	10,3 %	0,46	0,69	0,27	1,79
	B	97	7	7,2 %				
Infecciones Urinarias	A	87	5	5,7 %	0,74	0,28	0,19	2,58
	B	97	4	4,1 %				
Infección Intraabdominal	A	87	2	2,3 %	1	1,34	0,23	7,86
	B	97	3	3,1 %				
Bacteriemia	A	87	6	6,8 %	0,71	1,19	0,43	3,31
	B	97	8	8,2 %				
Sepsis	A	87	4	4,5 %	0,54	1,56	0,47	5,17
	B	97	7	7,2 %				
Disfunción precoz del injerto	A	87	15	17,2 %	0,06	0,47	0,21	1,07
	B	97	8	8,2 %				
Fracaso Primario Del injerto	A	87	5	5,7 %	0,48	0,53	0,13	2,18
	B	97	3	3,1 %				
Rechazo Agudo del injerto	A	87	7	8,1 %	0,59	1,28	0,51	3,22
	B	97	10	10,3 %				
Necesidad de retrasplante	A	87	4	4,6 %	0,63	1,34	0,39	4,61
	B	97	6	6,2 %				

5.3.3. Análisis de los factores predictores de transfusión de C.Hematíes en ambos grupos.

ANALISIS UNIVARIANTE:

Ambos grupos se clasificaron en función de la cantidad de C.Hematíes empleados, en dos subgrupos, utilizando para ello el punto de corte de transfusión de 4 Uds de C. Hematíes, equivalente aproximadamente a 1200 ml de CH. En el grupo A, 45 pacientes recibieron 1200 ml o más de CH mientras que 42 recibieron menos de 1200 ml. En el grupo B, 32 recibieron 1200 ml o más de C.Hematíes y 65 menos de 1200 ml.

A).Factores Preoperatorios:

- Datos antropométricos e antecedentes personales: No se ha encontrado asociación en ninguno de los dos grupos entre las variables antropométricas de edad, sexo, peso, altura o IMC y una mayor o menor transfusión de Concentrados de hematíes. A su vez tampoco se detectó asociación con la existencia de cirugía abdominal mayor (tablas 49 -52).
- Severidad de la enfermedad hepática:
 - Puntuación Child y MELD:

En el grupo A, aquellos pacientes que precisaron ≥ 1200 C.Hematíes presentaban una puntuación de la escala Child y MELD más alta (9,6 y 17,6 respectivamente) que los pacientes que recibieron < 1200 ml de C.Hematíes (Child 7,5 y MELD 15,2), resultando significativas éstas diferencias, al igual que en el grupo B, donde los pacientes que percibieron ≥ 1200 ml presentaban también una puntuación en la escala Child y MELD más alta (9,7 y 19,6 respectivamente) aquellos pacientes que recibieron menor cantidad de C.Hematíes (Child 7,5 y MELD 14,8). Véase tabla 49 y 50.
 - Hipertensión portal moderada-severa:

En el grupo A el 90% de los pacientes que precisaron ≥ 1200 C.Hematíes presentaban HTP moderada-severa, mientras que el 42% de los pacientes que percibieron menores cantidades de C.Hematíes presenta-

ban hipertensión portal moderada-severa. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas al igual que en el grupo B, el 86 % de los pacientes que recibieron ≥ 1200 C.Hematíes tenían HTP moderada-severa mientras que sólo el 56 % de los pacientes que recibieron < 1200 ml C.Hematíes tenían HTP moderada-severa (tabla 51 y 52).

o Hepatocarcinoma:

En el grupo A, el 53% de los pacientes que recibieron < 1200 ml de C.H presentaban un hepatocarcinoma, mientras que tan sólo el 26 % de los pacientes que precisaron ≥ 1200 C.Hematíes presentaban un hepatocarcinoma. En el grupo B, el 52 % de los pacientes que recibieron < 1200 ml de C.H un hepatocarcinoma, mientras que tan sólo el 28 % de los pacientes que precisaron ≥ 1200 C.Hematíes presentaban un hepatocarcinoma. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (tabla 51 y 52).

• Datos analíticos preoperatorios

En el grupo A, aquellos pacientes que precisaron ≥ 1200 C.Hematíes presentaban cifras medias más bajas de hemoglobina (10.6 g/dl), INR (1.52), Dímero D (2100 ud) y Factor V (49%) con respecto a los pacientes que recibieron menores cantidades de C.Hematíes (Hb 12g/dl, Hto 38%, INR 1,39, Dímero D y Factor V 60%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas. No se ha encontrado asociación de los niveles de fibrinógeno, el recuento plaquetario, el TPTA y el TT con un mayor o menor riesgo transfusional (tabla 49).

En el grupo B, aquellos pacientes que precisaron ≥ 1200 ml C.Hematíes presentaron cifras medias más bajas de hemoglobina (10,4 g/dl), Dímero D (2447 Ud) y Factor V (48 %) con respecto a los pacientes que recibieron menores cantidades de C. hematíes (Hb12, 6 g/dl, Hto 38%, Dímero D 1168 ud y Factor V 68%). Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas. No se ha encontrado asociación de los niveles de fibrinógeno, el recuento plaquetario, el INR, TPTA y el TT y con un mayor o menor riesgo transfusional (tabla 50).

Tabla 49: Factores de riesgo transfusionales preoperatorios. Variables cuantitativas. Grupo A.

	C.Hties	N	Media \pm D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. de media	
						Inf.	Sup.
Edad (años)	< 1200	42	53,7 \pm 7,4	0,5	0,4	-2,93	3,73
	\geq 1200	45	53,3 \pm 8,2				
Peso (kg)	< 1200	42	76,2 \pm 13,1	0,8	-0,5	-6,69	5,69
	\geq 1200	45	76,7 \pm 15,9				
IMC	< 1200	42	26,6 \pm 4,1	0,1	-1,75	-4,08	0,68
	\geq 1200	45	28,3 \pm 6,8				
CHILD	< 1200	42	7,95 \pm 1,66	0,00	-1,62	-2,33	-0,91
	\geq 1200	45	9,57 \pm 1,69				
MELD	< 1200	42	15,2 \pm 4,5	0,00	-2,4	-4,45	-0,35
	\geq 1200	45	17,6 \pm 5,1				
Hb preop (g/dl)	< 1200	42	12,3 \pm 2,1	0,00	1,70	0,76	2,64
	\geq 1200	45	10,6 \pm 2,3				
R.Plaquetario (10³ /mm)	< 1200	42	93900,7 \pm 68836,6	0,30	12971,42	-	37565,97
	\geq 1200	45	80933,3 \pm 42525,6				
INR preop (ratio)	< 1200	42	1,38 \pm 0,26	0,02	-0,14	-0,25	-0,03
	\geq 1200	45	1,52 \pm 0,26				
TPTA preop (sg)	< 1200	42	30,8 \pm 5,7	0,06	-2,34	-4,81	0,13
	\geq 1200	45	33,14 \pm 5,9				
TT preop (sg)	< 1200	42	16,8 \pm 2,5	0,5	0,3	-0,74	1,34
	\geq 1200	45	16,5 \pm 2,4				
Fibrinógeno Preop (mg/dl)	< 1200	42	184,8 \pm 84,5	0,5	10,33	-20,33	40,83
	\geq 1200	45	174,5 \pm 54,4				
Factor V. Preop (%)	< 1200	42	60,1 \pm 22,2	0,01	10,89	2,22	19,63
	\geq 1200	45	49,2 \pm 18,4				
Dímero D preop (ud)	< 1200	42	1116,5 \pm 1162,1	0,03	-991,8	-1603,8	-379,78
	\geq 1200	45	2108,3 \pm 1678,7				
Cr basal (mg/dl)	< 1200	42	0,99 \pm 0,38	0,06	-0,15	-0,35	0,05
	\geq 1200	45	1,14 \pm 0,53				
Albumina Basal (mg/dl)	< 1200	42	3,1 \pm 0,73	0,12	0,3	-0,01	0,61
	\geq 1200	45	2,8 \pm 0,71				

Tabla 50: Factores de riesgo trasfusionales preoperatorias. Variables cuantitativas. Grupo B.

	C.Hties	N	Media ± D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif. de media	
						Inf.	Sup.
Edad (años)	< 1200	65	55,8 ± 9,3	0,54	-1,1	-6,81	4,61
	≥1200	32	57,4 ± 8,4				
Peso (kg)	< 1200	65	77,5 ± 12,8	0,76	-0,03	-0,06	0,00
	≥1200	32	78,6 ± 14,3				
IMC	< 1200	65	27,8 ± 4,6	0,6	0,65	-1,39	2,7
	≥1200	32	27,15 ± 5,1				
CHILD	< 1200	65	7,91 ± 1,93	0,00	1,82	-2,61	-1,03
	≥1200	32	9,73 ± 1,61				
MELD	< 1200	65	14,8 ± 5,2	0,00	-4,81	-7,09	-2,51
	≥1200	32	19,6 ± 5,6				
Hb preop (g/dl)	< 1200	65	12,6 ± 1,9	0,00	2,2	1,39	3,01
	≥1200	32	10,4 ± 1,9				
R.Plaquetario (10 ³ /mm)	< 1200	65	108985,1 ± 70442,8	0,68	6285	-23473,6	36043,6
	≥1200	32	102700,1 ± 67238,1				
INR preop (ratio)	< 1200	65	1,48 ± 0,41	0,06	-0,07	-0,24	0,1
	≥1200	32	1,55 ± 0,34				
TPTA preop (sg)	< 1200	65	32,4 ± 5,8	0,07	-2,6	-5,56	0,27
	≥1200	32	35,1 ± 8,4				
TT preop (sg)	< 1200	65	20,1 ± 3,8	0,9	0,03	-1,58	1,65
	≥1200	32	20,0 ± 3,7				
Fibrinógeno Preop (mg/dl)	< 1200	65	193,8 ± 100,9	0,06	38,1	-0,51	76,7
	≥1200	32	155,7 ± 61,9				
Factor V. Preop (%).	< 1200	65	66,2 ± 30,7	0,04	13,8	2,12	25,48
	≥1200	32	48,4 ± 18,1				
Dímero D preop (ud)	< 1200	65	1168,5 ± 1141,4	0,00	-1279	-1771,2	-787,75
	≥1200	32	2447,5 ± 1162,1				
Cr basal (mg/dl)	< 1200	65	1,09 ± 0,9	0,35	-0,16	-0,5	0,18
	≥1200	32	1,25 ± 0,5				
Albumina Basal (mg/dl)	< 1200	65	2,9 ± 0,60	0,1	1,78	-0,14	0,34
	≥1200	32	2,8 ± 0,49				

Tabla 51: Factores de riesgo transfusionales preoperatorias. Variables cualitativas. Grupo A.

		C.Hties	N	Frecuencia	Porcentaje	p	O.R	I.C 95% O-R	
								Inf.	Sup.
Sexo	Mujer	<1200	42	Mujeres 6	14,2 %	0,07	0,77	0,24	2,44
	Hombre			Hombres 36	85,8%				
	Mujer	≥1200	45	Mujeres 8	17,8%	0,91	0,60	0,09	3,81
	Hombre			Hombres 37	82,2%				
Cirugia Mayor Abdominal		<1200	42	2	5,4%	0,91	0,60	0,09	3,81
		≥1200	45	3	6 %				
HTP		<1200	42	17	46 %	0,00	11,7	3,85	35,88
		≥1200	45	40	80%				
Hepatocarcinoma		<1200	42	21	57%	0,01	0,45	0,18	1,08
		≥1200	45	14	28 %				

Tabla 52: Factores de riesgo trasfusionales preoperatorias. Variables cualitativas. Grupo B.

		C.Hties	N	Frecuencia	Porcentaje	p	O.R	I.C 95% O-R	
								Inf.	Sup.
Sexo	Mujer	<1200	42	Mujeres 6	14,2 %	0,07	0,77	0,24	2,44
	Hombre			Hombres 36	85,8%				
	Mujer	≥1200	45	Mujeres 8	17,8%	0,91	0,60	0,09	3,81
	Hombre			Hombres 37	82,2%				
Cirugia Mayor Abdominal		<1200	42	2	5,4%	0,91	0,60	0,09	3,81
		≥1200	45	3	6 %				
HTP		<1200	42	17	46 %	0,00	11,7	3,85	35,88
		≥1200	45	40	80%				
Hepatocarcinoma		<1200	42	21	57%	0,01	0,45	0,18	1,08
		≥1200	45	14	28 %				

B).Factores intraoperatorios:

- Factores humanos:

No se ha encontrado asociación entre un mayor riesgo transfusional y el equipo quirúrgico implicado, tanto el cirujano principal como el anestesiólogo principal del procedimiento en ninguno de los grupos (tabla 53).

Tabla 53: Factores humanos y asociación con un mayor o menor riesgo transfusional.

		Grupo A			Grupo B		
		C.Hematíes			C.Hematíes		
		<1200 ml N=42	≥1200 ml N=45	p	<1200 ml N= 65	≥1200 ml N=32	p
Cirujano	1	23 (26,4%)	18 (20,7%)	0,31	31 (32%)	13 (13,4%)	0,8
	2	15 (17,2%)	19 (21,8%)		22 (22,7 %)	12 (12,4%)	
	3	4 (4,6%)	8 (9,2%)		12 (12,4%)	7 (7,2%)	
Anestesiista	1	6 (6,9%)	4 (4,6%)	0,57	6 (6,2%)	1 (1%)	0,4
	2	3 (3,4%)	2 (2,3%)		8 (8,2%)	9 (9,3%)	
	3	5 (5,7%)	4 (4,4%)		7 (7,2%)	3 (3,1%)	
	4	4 (4,4%)	3 (3,4%)		7 (7,2%)	4 (4,1%)	
	5	5 (5,7%)	5 (5,7%)		7 (7,2%)	4 (4,1%)	
	6	2 (2,3%)	3 (3,4%)		7 (7,2%)	2 (2,2%)	
	7	2 (2,3%)	6 (6,9%)		6 (6,2%)	3 (3,1%)	
	8	4 (2,6%)	10 (11,5%)		8 (8,2%)	3 (3,1%)	
	9	6 (6,9%)	2 (2,3%)		6 (6,2%)	2 (2,2%)	
	10	5 (5,7%)	6 (3,4%)		3 (3,1%)	1 (1%)	

- Tiempos quirúrgicos y de isquemia:

En ambos grupos se ha detectado una asociación estadística significativa entre un mayor consumo de C. hematíes y la mayor duración total del procedimiento, siendo de 323,5 minutos en el Grupo A y 335 minutos en el grupo B en aquellos que precisaron <1200 ml mientras que la duración de la cirugía en los pacientes que recibieron > 4 Uds, fue de 365,7 y 369 minutos en el Grupo A y B respectivamente. En cambio esta asociación no se ha detectado en relación con la duración de la fase anhepática ni de los tiempos de isquemia (tablas 54 y 56).

- Valores de PVC en las distintas fases del trasplante:

No se ha encontrado asociación entre las cifras de PVC basales y un mayor riesgo transfusional en ninguno de los grupos. En el grupo A, aquellos pacientes que precisaron ≥ 1200 ml C.Hematíes presentaron una PVC más alta en las fases I y II, 14,4 y 13,4 mmHg respectivamente, con respecto a aquellos que precisaron ≤ 1200 ml C.Hematíes, cuyos valores se encontraban por debajo de 10 mmHg. En la fase III no se encontró asociación estadística, presentando cifras en torno a los 12 mmHg. En el grupo B en cambio, no se ha encontrado asociación entre un mayor o menor riesgo transfusional y las cifras de PVC en las sucesivas fases del trasplante, encontrándose valores medios de 8 mmHg, 7 mmHg y 10 mmhg en la fases I, II y III respectivamente (tablas 54 y 56).

- Empleo de Plasma fresco congelado:

En ambos grupos, aquellos pacientes que precisaron ≥ 1200 ml de CH recibieron a su vez mayores cantidades de PFC. En el grupo A, se administraron de media 1300 ml de PFC en los pacientes que percibieron < 1200 ml de C.Hematíes, mientras que en los pacientes que recibieron mayores cantidades de C.Hematíes se transfundieron 2468 ml de PFC, 1259 ml más (IC 95% 844-1573 ml) . De igual modo, en el grupo B, los pacientes que recibieron < 1200 ml C.Hematíes se les administró de media, 415 ml de PFC mientras que en aquellos que recibieron ≥ 1200 ml C.Hematíes recibieron de media 731 ml de PFC, 315 ml más (IC 95% [72,1-559]). Véase tablas 54 y 56.

- Cantidad de fluidos de reposición:

No se ha encontrado asociación estadística en ninguno de los dos grupos, entre un mayor empleo de concentrado de hematíes y el volumen de fluidos empleados, tanto coloides como cristaloides (tablas 54 y 56).

- Empleo de recuperador de sangre:

No se ha encontrado asociación entre un mayor o menor empleo de C.Hematíes y el empleo o no de recuperador de sangre (tablas 55 y 57)

- Empleo de concentrado de fibrinógeno:

No se ha encontrado asociación entre un mayor o menor empleo de C.Hematíes y el empleo de complejo de fibrinógeno (tablas 55 y 57).

Tabla 54: Factores de riesgo transfusionales intraoperatorios. Grupo A. Variables cuantitativas.

	C.Hfies	N	Media \pm D.E	p	Dif. de media	I.C 95% Dif.de media	
						Inf.	Sup.
Duración Cirugía (min)	< 1200	42	323,5 \pm 73,6	0,01	-41,5	-74,41	-8,59
	\geq 1200	45	365,7 \pm 80,3				
Duración Fase II (min)	< 1200	42	148,5 \pm 35,9	0,09	-15,2	-33,10	2,70
	\geq 1200	45	163,7 \pm 46,9				
Isquemia Fría (min)	< 1200	42	371,2 \pm 94,6	0,3	-22,1	-66,19	21,99
	\geq 1200	45	393,3 \pm 110,9				
Isquemia caliente (min)	< 1200	42	55,2 \pm 18,7	0,7	-0,5	-8,95	7,95
	\geq 1200	45	55,7 \pm 20,8				
PVC preop (mmHg)	< 1200	42	12,8 \pm 4,5	0,15	-1,49	-3,59	0,59
	\geq 1200	45	14,3 \pm 5,3				
PVC Fase I (mmHg)	< 1200	42	10,2 \pm 3,7	0,00	-3,96	-5,47	-2,53
	\geq 1200	45	14,2 \pm 3,2				
PVC Fase II (mmHg)	< 1200	42	9,5 \pm 3,5	0,00	-3,27	-4,58	-1,96
	\geq 1200	45	12,8 \pm 2,5				
PVC Fase III (mmHg)	< 1200	42	11,93 \pm 2,8	0,00	-0,96	-2,37	0,45
	\geq 1200	45	12,88 \pm 3,6				
Cristaloides (ml)	< 1200	42	2497 \pm 1022,8	0,14	64	-366,60	494,60
	\geq 1200	45	2433 \pm 996,8				
Coloides (ml)	< 1200	42	1467 \pm 1022,6	0,76	-29	-450,65	392,65
	\geq 1200	45	1496 \pm 955,5				
PFC (ml)	< 1200	42	1259,92 \pm 852,5	0,89	-1208	-1573,05	-844,25
	\geq 1200	45	2468 \pm 855,4				

Tabla 55: Factores de riesgo transfusionales. Variables Cualitativas. Grupo A.

	C.Hfies	N	Frecuencia	Porcentaje	p	O.R	I.C 95% O.R	
							Inf.	Sup.
Cell saver	<1200	42	22	60 %	0,9	1,81	0,76	4,32
	\geq 1200	45	30	60%				
Complejo Fibrinógeno	<1200	42	3	8 %	0,9	1,62	0,36	7,26
	\geq 1200	45	5	10%				

Tabla 56: Factores de riesgo transfusionales intraoperatorios. Grupo B. Variables cuantitativas.

	C.Hties	N	Media ± D.E	p	Dif.de media	I.C 95% Dif de media	
						Inf.	Sup.
Duración Cirugía (min)	< 1200	65	335,1 ± 56,7	0,02	-34,7	-64,14	-5,26
	≥1200	32	369,8 ± 88,4				
Duración Fase II (min)	< 1200	65	163,1 ± 50,1	0,08	-20,1	-42,35	2,15
	≥1200	32	183,2 ± 55,4				
Isquemia Fría (min)	< 1200	65	338,4 ± 101,7	0,1	-36,7	-80,74	7,34
	≥1200	32	375,1 ± 104,8				
Isquemia caliente (min)	< 1200	65	54,7 ± 17,9	0,3	4	-3,30	11,30
	≥1200	32	50,7 ± 15,1				
PVC preop (mmHg)	< 1200	65	13,62 ± 4,1	0,09	1,39	-0,21	2,99
	≥1200	32	12,23 ± 2,8				
PVC Fase I (mmHg)	< 1200	65	8,1 ± 2,2	0,8	0,2	-0,73	1,13
	≥1200	32	7,9 ± 2,1				
PVC Fase II (mmHg)	< 1200	65	7,8 ± 2,7	0,97	0,1	-1,07	1,27
	≥1200	32	7,7 ± 2,8				
PVC Fase III (mmHg)	< 1200	65	10,4 ± 3,1	0,5	0,5	-0,80	1,80
	≥1200	32	9,9 ± 2,9				
Cristaloides (ml)	< 1200	65	2756 ± 427,3	0,27	-137	-293,92	24,74
	≥1200	32	2893 ± 243,4				
Coloides (ml)	< 1200	65	1313 ± 711,4	0,13	230	-62,41	522,41
	≥1200	32	1083 ± 617,1				
PFC (ml)	< 1200	65	415,1 ± 461,3	0,01	-315,8	-559,63	-72,10
	≥1200	32	731,2 ± 742,4				

Tabla 57: Factores de riesgo transfusionales intraoperatorios. Grupo B. Variables cualitativas.

	C.Hties	N	Frecuencia	Porcentaje	p	O.R	I.C 95% O.R	
							Inf.	Sup.
Cell saver	<1200	65	34	34,7 %	0,38	0,71	0,30	1,66
	≥1200	32	14	43,7 %				
Complejo Fibrinógeno	<1200	65	16	24%	0,5	0,71	0,24	2,02
	≥1200	32	6	19 %				

ANALISIS MULTIVARIANTE:

En el grupo A los factores identificados en el análisis univariante asociados con un mayor riesgo transfusional encontramos las escalas de Child y MELD; la existencia de hipertensión portal; la existencia de hepatocarcinoma; la hemoglobina, INR, Dímero D y FV preoperatorios; PVC de la fase de hepatectomía y anhepática; la duración del procedimiento y el volumen de PFC empleado.

En el grupo B, los factores identificados en el análisis univariante que se asocian estadísticamente con un mayor o menor riesgo transfusional encontramos las escalas de Child y MELD, la existencia de hipertensión portal moderada-severa; la existencia de hepatocarcinoma; la hemoglobina, Dímero D y FV preoperatorios; la duración del procedimiento y el volumen de PFC empleado.

Mediante un modelo de regresión logística binaria, se introducen las variables clínica y estadísticamente significativas descritas en el análisis univariante como posibles factores predictores o covariantes de transfusión.

En el grupo A, el grado de Child y MELD; la hipertensión portal moderada-severa; la existencia de hepatocarcinoma, INR, Dímero D, FV inicial y la PVC en fase anhepática e iniciales perdieron su poder predictivo ($p>0,5$), determinando como variables independientes asociadas a transfusión bajas cifras de hemoglobina iniciales, la mayor transfusión de PFC, cifras elevadas de la PVC durante la fase de hepatectomía y la mayor duración de la cirugía (tabla 58).

En el grupo B, el grado de Child y MELD; la hipertensión portal moderada-severa; la existencia de hepatocarcinoma, FV inicial y el empleo de PFC perdieron su poder predictivo ($p>0,5$), determinando como variables independientes asociadas a transfusión bajas cifras de hemoglobina iniciales y la mayor duración de la cirugía (tabla 59).

Tabla 58: Análisis multivariante. Factores de riesgo de transfusión en el grupo A.

VARIABLE	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95 % EXP(B)	
							Inf.	Sup.
DuraciónCx	0,012	0,004	8,090	1	0,004	1,012	1,004	1,020
Hb Basal	-0,302	0,137	4,879	1	0,027	0,739	0,565	0,967
PFC	0,001	0,000	6,292	1	0,012	1,001	1,000	1,002
PVC Hepatectomía	0,231	0,091	6,436	1	0,011	1,260	1,054	1,507
Constante	-5,129	2,228	5,298	1	0,021	0,006		

Tabla 59: Analisis multivariante. Factores de riesgo de transfusión en el grupo B.

VARIABLE	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95 % EXP(B)	
							Inf.	Sup.
DuraciónCx	0,008	0,004	4,27	1	,039	1,008	1,000	1,016
Hb basal	-0,64	0,169	14,47	1	,001	0,525	0,377	0,7732
Constante	2,48	2,11	1,37	1	,242	11,94		

DISCUSION

6. DISCUSIÓN:

El THO se ha asociado clásicamente con grandes pérdidas perioperatoria de sangre derivado del complejo estado basal del sistema hemostático, las alteraciones hemostáticas que acontecen durante el propio procedimiento y el traumatismo quirúrgico, aunque en las últimas décadas se ha experimentado un descenso en el sangrado y en el empleo de hemoderivados perioperatorios y ya no es infrecuente la realización de THO sin la necesidad de transfusiones alogénicas ^{30, 70}.

El perfil hemostático típico de los pacientes con Insuficiencia hepática crónica incluye trombocitopenia de etiología multifactorial, principalmente por secuestro a nivel esplénico derivado de la hipertensión portal, niveles plasmáticos reducidos de factores de coagulación y de anticoagulantes, niveles plasmáticos elevados de FVIII y de F vW, además de un estado basal de hiperfibrinólisis por disminución del aclaramiento hepático del tPA ³⁰⁻³².

Las alteraciones hemostáticas que se producen durante el procedimiento de THO derivan del sangrado por el traumatismo quirúrgico, la hemodilución por la reposición con fluidos y PFC, el consumo de factores de coagulación y plaquetas, la síntesis reducida de factores de coagulación en la fase anhepática y neohepática, la activación de la fibrinólisis principalmente en la fase anhepática y tras la reperusión ^{30, 37, 106}.

Reducir los requerimientos transfusionales es esencial ya que estudios recientes han demostrado que las transfusiones, especialmente de plasma y plaquetas, se asocian con una mayor morbimortalidad sobre todo por un mayor riesgo de infecciones , TRALI y disfunción del injerto hepático ⁶⁰⁻⁶⁸, pero no existe actualmente consenso nacional ni internacional en cuanto al manejo transfusional durante el THO, existiendo una gran heterogenicidad inter-hospitalaria en cuanto a la tasa de enfermos transfundidos y el volumen medio transfundido. Esta disparidad que se da entre los distintos centros hospitalarios, no puede ser explicada exclusivamente por determinadas características preoperatorias del paciente y por las técnicas quirúrgicas empleadas sino que en gran parte se

debe a diferencias en los cuidados anestesiológicos de cada institución, determinado principalmente por el manejo de fluidos, los indicadores de transfusión empleados (trigger transfusional), la monitorización intraoperatoria de la hemostasia y la utilización de agentes prohemostáticos ⁵⁴⁻⁵⁶.

El actual protocolo transfusional empleado en nuestro centro hospitalario implantado en el año 2010, a diferencia del anterior protocolo transfusional del año 2004, se caracteriza por ser más restrictivo en el empleo de PFC y concentrados de plaquetas en ausencia de sangrado microvascular, huyendo de la transfusión profiláctica de PFC y concentrado de plaquetas en función de las pruebas clásicas de coagulación del anterior protocolo. La implementación de éste nuevo protocolo transfusional es producto de múltiples trabajos publicados, principalmente por Lissman, Tripoli y Massicotte ³⁹⁻⁴¹, que defienden que los pacientes con hepatopatía crónica avanzada presentan un particular estado hemostático, considerado balanceado, por el descenso paralelo tanto de los factores prohemostáticos y anticoagulantes, presentando un alargamiento de los tiempos de coagulación pero con una formación de trombina, el producto final de las cascada de coagulación, que podría ser normal, generado por tanto gran debate sobre la validez de las pruebas convencionales de tiempos de la coagulación para predecir posibles eventos hemorrágicos durante el THO ^{45,46}. En los trabajos de Massicotte, se defiende evitar el empleo profiláctico de PFC en ausencia de sangrado microvascular (no quirúrgico) independientemente de los tiempos de coagulación clásicas y ha puesto de manifiesto en sus estudios que la transfusión de grandes cantidades de PFC pueden aumentar los requerimientos de C.Hematíes, ya que no sólo no es útil para corregir los tiempos de coagulación durante el THO, sino que puede ser contraproducente al provocar una sobrecarga de volumen y un incremento en la PVC y la presión portal, pudiendo conllevar a un mayor riesgo de sangrado durante la disección abdominal ^{81,92,93}. Otros trabajos en cambio defienden su empleo profiláctico en función de parámetros de Tromboelastografía o de pruebas de laboratorio e incluso para mantener una expansión activa de volumen para el mantenimiento hemodinámico ^{131,132, 189}.

En nuestro estudio se han evaluado a 194 pacientes con hepatopatía crónica parenquimatosa sometidos a trasplante hepático mediante la técnica

piggyback con shunt portocava temporal, 87 de los cuales fueron manejados intraoperatoriamente mediante el protocolo transfusional del año 2001 (Cohorte A) y 97 mediante el protocolo transfusional del año 2010 (Cohorte B). Los criterios de selección y exclusión fueron iguales en ambas cohortes y ambas muestras resultaron homogéneas inicialmente, no detectándose diferencias en cuanto a los datos antropométricos de edad, sexo, peso, altura o IMC, en la existencia de comorbilidad asociada cardio-respiratoria y renal, Diabetes o infección por VIH ni en la etiología de la enfermedad hepática, predominando principalmente la hepatopatía por VHC, Etanol u ambas. En cuanto a la severidad de la enfermedad hepática, no se detectaron diferencias entre ambos grupos, predominando la clase B de Child, una puntuación MELD entre 16-18 y una hipertensión portal moderada-severa en el 65% de los pacientes, además de unas complicaciones clínicas similares en ambos grupos derivadas de la cirrosis e hipertensión portal, predominando la ascitis (38% grupo A y 36% grupo B), seguido de antecedentes de HDA por varices esofágicas (24% grupo A y 27% grupo B), antecedentes de encefalopatía hepática (23% grupo A y 24 % grupo B), SHR (15 % grupo A y 16% grupo B) e Hipertensión portopulmonar (6% grupo A y 3 % grupo B). Posiblemente la incidencia de SHR sea más alta pero debido a las características del estudio se han eliminado todos aquellos pacientes con SHR que precisaron HFVVC intraoperatoria. En cuanto a la indicación de trasplante por hepatocarcinoma no se detectaron diferencias entre ambos grupos (44 % Grupo A y 56 % del grupo B). Tampoco se detectaron diferencias predominando en los análisis iniciales de hemograma (Hb, Hto, Plaquetas), hemostasia (TPTA, INR, TT, DD y FV), Cr sérica y albumina ni en las cifras iniciales de PVC, los tiempos quirúrgicos y los tiempos de isquemia.

6.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal consiste en describir la actitud y el manejo transfusional intraoperatoria actual del centro hospitalario Carlos Haya, en pacientes sometidos a THO mediante técnica piggy back y shunt porto cava-temporal, indicado única y exclusivamente por hepatopatía crónica parenquimatosa, analizando comparativamente la efectividad de un nuevo protocolo transfusional implementado en éste centro en el año 2010 para reducir el consumo de Hemoderivados con respecto al anterior protocolo transfusional del año 2004.

Requerimientos globales de hemoderivados:

Tras la implementación del nuevo protocolo transfusional se ha generado una reducción en el número de pacientes que precisaron algún hemoderivado durante el THO, ya sea C.Hematíes, PFC o C. Plaquetas, pasando del 98% de los pacientes en el grupo A al 72 % de los pacientes en el grupo B, con un RR de 0,73 (el riesgo de transfusión de algún hemoderivado en el grupo B es 0,73 veces el observado en el grupo A). A su vez se ha reducido el número de pacientes que requirieron transfusión de los tres tipos de productos sanguíneos, administrándose en el 72% de los pacientes del grupo A y tan sólo en el 15,5 % de los pacientes del grupo B, con un RR de 0,33 (el riesgo de transfusión de los tres hemoderivados es 0,33 veces el observado en el grupo A). En cuanto al volumen global de hemoderivados empleados, se ha reducido en 1752 ml (48%) tras la implementación del nuevo protocolo 2010, pasando de administrar 3626 ml en el grupo A 1874 ml en el grupo B. Para analizar este descenso global en el número de pacientes trasfundidos y el volumen transfusional empleado es necesario analizar de forma individual cada hemoderivado.

Requerimientos desglosados de PFC, C. Plaquetas y C. Hematíes:

En el empleo de PFC, con la implantación del nuevo protocolo transfusional 2010 se ha detectado una reducción importante en el número de pacientes donde fue administrado, pasando del 96,6% en el grupo A al 51,5 % en el grupo B con un RR de 0,53 (el riesgo de transfusión de algún hemoderivado en el grupo B es 0,53 veces el observado en el grupo A). Además existe una reducción del volumen transfusional medio de PFC por paciente, pasando de administrarse 1885 ml en el grupo A 968 ml en el grupo B, lo que supone una reducción en 920ml, un 48 % del volumen transfusional. La disminución que se produce en el consumo de PFC es compatible con la aplicación de un protocolo transfusional más restrictivo, donde la administración profiláctica guiada por tiempos de coagulación alterados deja de tener prioridad para ser sustituido principalmente por la observación clínica del campo quirúrgico y la existencia de sangrado microvascular (no quirúrgico), además de los niveles de fibrinógeno. De hecho, a la vez que se ha reducido el consumo de PFC se ha producido un aumento significativo del consumo de Complejo de fibrinógeno, pasando del 9 % en la cohorte A al 23 % en la cohorte B. El fibrinógeno es el factor

de coagulación más vulnerable ya que es el primer factor que desciende a niveles subóptimos de forma precoz en la hemorragia masiva o en la coagulopatía dilucional ^{165, 166}. En una revisión de la European journal of critical care de los trabajos publicados en el manejo de la coagulopatía en la hemorragia masiva perioperatoria que incluye procedimientos de THO se determina que el complejo de fibrinógeno presenta una eficacia consistente en el manejo de la hemorragia masiva y en la corrección del perfil hemostático, pudiendo reducir o incluso sustituir el empleo de PFC con un bajo riesgo de desarrollo de complicaciones trombóticas ¹⁰². La principal diferencia entre ambos protocolos es que en el grupo A, el complejo de fibrinógeno en el grupo A se administra en pacientes donde se empleó altas dosis de PFC, posiblemente por la ineficacia del PFC en corregir los niveles de fibrinógeno, ya que el rango de concentración del fibrinógeno en el PFC varía de 0,9 a 3,6 g/L, pudiendo ser insuficiente la transfusión de PFC para aumentar adecuadamente el nivel de fibrinógeno plasmático. En cambio, en el grupo B, el volumen de PFC administrado fue similar tanto en aquellos pacientes donde fue empleado el complejo de fibrinógeno como en los que no, lo que refleja el cambio de tendencia del actual protocolo en la corrección de los niveles de fibrinógeno, pasando de administrarse grandes cantidades de PFC y el complejo de fibrinógeno como rescate en caso de que estos niveles no se modifican y persiste sangrado microvascular, a indicarse de entrada el empleo de concentrado de fibrinógeno humano si los niveles de fibrinógeno están por debajo de 500 mg/l o bien por debajo de 1g/l y un estado hipervolémico.

En el empleo de Concentrado de plaquetas, con la implantación del protocolo 2010 se ha detectado una reducción en el número de pacientes transfundidos, pasando del 56 % de los pacientes del grupo A y al 26% de los pacientes en el grupo B con un RR de 0,53 (el riesgo de transfusión de C. plaquetas en el grupo B es 0,53 veces el observado en el grupo A). A pesar de detectarse una reducción en el número de pacientes que recibieron C. Plaquetas, no se ha detectado diferencias en el volumen medio transfundido por paciente, probablemente porque no suele indicarse más de un pool de plaquetas por paciente (400 ml aproximadamente). Ésta reducción en su consumo es compatible con un trigger transfusional introducido en el nuevo protocolo transfusional de 35000×10^3 por campo, con respecto a los 50000×10^3 por campo del

anterior protocolo. Durante el THO, una determinada cantidad de plaquetas son requeridas para mantener la hemostasia, sin embargo, no existe ninguna evidencia de unos valores mínimos para mantener la hemostasia durante el THO, a su vez, no existe tampoco ningún consenso con respecto al empleo adecuado de C. de plaquetas durante el THO. Es importante distinguir entre el empleo profiláctica de C. Plaquetas en función de un determinado recuento plaquetario, sin complicaciones hemorrágicas y su empleo intencionado para controlar un sangrado incoercible. Parece razonable evitar las transfusiones profilácticas de Plaquetas durante el THO al restaurarse sus valores habitualmente tras el THO, además, el recuento de plaquetas no aporta información sobre la funcionalidad plaquetaria, pudiendo estar la actividad plaquetaria aumentada en la hepatopatía crónica, gracias al aumento del FvW y de su adhesividad por el descenso de la síntesis hepática de la proteína ADAMTS-13, pudiendo compensar las posible trombocitopatía y trombopenia asociada ^{33, 34, 188}.

En el empleo de C. Hematíes se ha producido una reducción tras la implantación del nuevo protocolo transfusional 2010 tanto del número de pacientes transfundidos, disminuyendo del 90% en el grupo A al 58% en el grupo B, con un RR de 0,64 (el riesgo de transfusión de C. hematíes en el grupo B es 0,64 veces el observado en el grupo A), como en el volumen transfusional medio empleado por paciente, pasando de 1600 ml en el grupo A y 1000 ml en el grupo B, lo que supone una reducción del 600 ml, un 40% del volumen transfusional. En ambos protocolos el trigger transfusional es el mismo y por tanto la reducción que se objetiva en el consumo de C.Hematíes puede explicarse por varios factores, entre ellos por la menor sobrecarga de volumen generada por la reducción en el consumo de PFC que provoca menor hemodilución y genera valores más bajas de PVC, de presión portal y por tanto de congestión venosa, que ha podido contribuir a un menor riesgo de sangrado, de hecho se ha identificado un sangrado estimado menor en el grupo B con respecto al grupo A de casi un 20 % menos, reduciéndose de 3056 ml en el grupo A 2367 ml en el grupo B. Al evaluar los valores de PVC en ambos grupos se puede observar mayores cifras en el grupo A en las distintas fases del THO (Fase I 12,2 mmHg, Fase II 11,2 mmHg y Fase III 12,4 mmHg) con respecto al grupo B (Fase I 8 mmHg, Fase II 7,5 mmHg y Fase III 10, 2).

Varios estudios han demostrado una reducción del sangrado y por tanto de los requerimientos de hemoderivados mediante el empleo de cifras bajas de PVC y por tanto, el empleo de técnicas que reducen las cifras de PVC se pueden considerar técnicas de reducción o minimización del sangrado y de transfusión, y pueden conseguirse mediante una contracción del volumen, estimulando una diuresis forzada o mediante el empleo restrictivo de fluidos y productos sanguíneos, principalmente PFC, incluso algunos investigadores abogan por la realización de una flebotomía intraoperatoria de descarga para reducir la sobrecarga de volumen ^{93, 139-142}. En ambas muestras del estudio se han empleado aportes similares de fluidos coloides y cristaloides para el mantenimiento de las necesidades basales y las pérdidas insensibles, además de forzar la diuresis mediante diuréticos en perfusión en todos los pacientes, sin hallarse diferencias entre ambos grupos en las pérdidas por diuresis, siendo similar a su vez, el empleo de agentes vasoactivos para corregir las alteraciones hemodinámicas secundarias a la contracción del volumen.

En cuanto al empleo de otras técnicas para reducir el consumo de hemoderivados, como el empleo de recuperador de sangre intraoperatoria o de fármacos prohemostáticos, no se detectaron diferencias entre ambos grupos en el número de pacientes que recibieron antifibrinolíticos ni tampoco en el empleo de recuperador de sangre o del volumen de sangre recuperada, y por tanto no puede justificar las diferencias que aparecen entre ambos grupos en el consumo de C. Hematíes.

6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

6.2.1. EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN:

En cuanto al recuento plaquetario, en ambos grupos se produjo un descenso del mismo en la fase de hepatectomía en relación con las pérdidas hemáticas que acontecen durante esta fase, mientras que en la fase anhepática se mantuvieron cifras estables de los mismos, a pesar de las pérdidas hemáticas por la instauración del shunt porto cava temporal que libera plaquetas secuestradas en el bazo a la circulación sistémica, con ligeras diferencias entre ambos grupos, probablemente por la mayor administración de plaquetas en el grupo

A, al presentar un menor trigger transfusional que el grupo B. Tras la reperfusión se detecta un nuevo descenso del recuento plaquetario, probablemente por las pérdidas hemáticas y el atrapamiento plaquetario a nivel de los sinusoides del injerto hepático, sin hallarse diferencias entre ambos grupos.

Las pruebas de coagulación, sufren un alargamiento progresivo en ambos grupos durante las distintas fases del THO, del mismo modo que los niveles de Factor V y fibrinógeno sufren un descenso progresivo. De forma global, estas alteraciones se deben a múltiples factores como las pérdidas hemáticas, consumo de factores de coagulación, la coagulopatía dilucional, déficit de síntesis de factores, el efecto heparina y la hiperfibrinólisis, aunque en cada fase predomina unas causas más que otras. En la fase de hepatectomía, principalmente debido a las pérdidas hemáticas, a la dilución con fluidos que se realiza para compensar dichas pérdidas y el consumo de factores por el proceso hemostático. En la fase anhepática se debe principalmente a la disminución de la síntesis de los factores de coagulación, al consumo de factores y a las pequeñas pérdidas hemáticas que pueden acontecer. Tras la reperfusión existe un alargamiento magnificado de los tiempos de coagulación, principalmente debido al efecto heparina que afecta al TPTA y TT, las pérdidas hemáticas y la hiperfibrinólisis, efecto que se pone de manifiesto al analizar los niveles de Dímero D, que de forma inicial se encuentran elevadas, denotando la existencia de fibrinólisis de bajo grado característica de hasta el 50 % de los pacientes con enfermedad hepática terminal. Estas cifras de DD presentan una evolución de sus cifras de forma similar en ambos grupos, con un descenso en la fase de hepatectomía y anhepática en relación con la administración de fármacos antifibrinolíticos hasta sufrir una nueva elevación brusca de las mismas por activación de la hiperfibrinólisis tras la liberación del factor tPA por el endotelio del injerto y las vísceras congestionadas ³⁰⁻³⁷.

Entre ambos grupos, no se han detectado diferencias importantes en los tiempos de coagulación TPTA y TT, apareciendo diferencias mínimas y de escasa relevancia, únicamente en la fase anhepática. En cambio en las cifras de INR no se detectaron diferencias entre ambos grupos hasta después de la reperfusión, siendo de 0,2 puntos de INR (menos de un 10 %) entre el grupo A y el grupo

B. De igual modo, no se hallaron diferencias entre ambos grupos hasta después de la reperfusión y la fase neohepática, en los niveles de fibrinógeno y factor V.

Estos resultados ponen de manifiesto varias circunstancias que están en consonancia con otros estudios publicados, en primer lugar, que los resultados de las pruebas de coagulación convencionales no guardan una buena correlación con las pérdidas hemáticas y la transfusión de C. Hematíes (escaso valor pronóstico) durante el THO, en segundo lugar, la escasa capacidad del PFC para adecuadamente corregir dichos tiempos en los pacientes con hepatopatía sometidos a THO y en tercer lugar, la administración profiláctica de PFC para corregir las pruebas de coagulación no ha demostrado reducir el sangrado y por tanto el consumo de C. Hematíes durante el THO.

Escaso valor pronóstico de las pruebas de coagulación:

- Las pruebas de coagulación, los niveles de fibrinógeno y FV, evolucionaron en nuestro estudio de forma similar en ambos grupos, tan sólo apareciendo mínimas diferencias entre ambos grupos a partir de la reperfusión, en cambio hubo importantes diferencias en el consumo de hemoderivados entre ambos grupos tanto en el volumen transfusional como el número de pacientes transfundidos, de un grupo a otro.
- El escaso valor pronóstico que se le atribuye actualmente a las pruebas de coagulación convencionales se debe no solo al tiempo que se tarda en obtenerse los resultados, que en el mejor de los casos puede ser de 45-60 minutos, lo que supone que transcurrido ese tiempo la situación del paciente puede ser totalmente distinta a la de la extracción de la muestra, por progresión de la coagulopatía o por administración empírica de fármacos procoagulantes y/o hemocomponentes, sino porque no fueron diseñadas para hacer un diagnóstico rápido del estado de la coagulación en un contexto quirúrgico, sino para predecir la tendencia a la hemorragia en déficits aislados de la coagulación, como sucede en el caso de las hemofilias o durante el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K. Además, estos test además, se realizan "in vitro" y solo permiten detectar deficiencias de uno o más factores de la coagulación que conllevan a la generación de trombina sin tener en cuenta los factores anticoagulantes, omitiendo el rol

“in vivo” de la temperatura y las interacciones con el endotelio vascular y plaquetas cuyas superficies son imprescindibles para el proceso de coagulación (Modelo celular de la coagulación) ^{18, 73-76}.

- A su vez, la relación entre los tiempos de coagulación y la concentración de factores no es lineal, sino exponencial y unos resultados patológicos en los resultados de los test de coagulación no se asocian necesariamente a unos valores críticos de factores de la coagulación ya que para la mayor parte de los factores de la coagulación, unas concentraciones del 30% son suficientes para mantener una hemostasia normal; sin embargo, se requieren concentraciones del 40-50% de muchos de los factores para que los tiempos de coagulación no se alteren ⁷¹⁻⁷².
- No reflejan el estado de “requilibrio” del paciente hepatópata, al compensarse la reducción del sistema pro-hemostático con la reducción paralela del sistema anti-hemostático que de forma clínica supone que pueden realizarse ciertos procedimientos sin un mayor riesgo de sangrado. Este equilibrio es más lábil que el equilibrio entre ambos sistemas en una persona sana y puede desequilibrarse en caso de disfunción renal, infecciones, fracaso hepático agudo o durante el THO tanto por el sangrado quirúrgico y las alteraciones hemostáticas que acontecen durante la fase anhepática y neohepática ⁷⁷⁻⁸¹. Además, se ha demostrado “in vitro” que los pacientes hepatopatas con tiempos alargados de TP/ INR generan una cantidad de trombina similar a la de controles sanos, siempre y cuando se añada al análisis trombotomodulina, que regula la activación de la proteína C (véase hemostasia rebalanceada). El alargamiento de los tiempos de coagulación como el TP, INR, TPTA no se traducen necesariamente en una reducción en la generación de trombina, el objetivo final del sistema de coagulación que transforma el fibrinógeno en fibrina ^{41, 42,82}.

Escasa capacidad del PFC para corregir las pruebas de coagulación durante el THO:

- En la cohorte A se ha administrado PFC en un 45 % más que la cohorte B, mientras que el volumen transfusional de PFC administrado fue de un 46% más en el grupo A que en el grupo B. A pesar de ésta gran diferencia en el

PFC trasfundido, sólo se refleja con diferencias mínimas en los tiempos de coagulación, principalmente en el INR. Tampoco se refleja en grandes diferencias en los niveles de factor V y fibrinógeno, probablemente porque las cifras de FV varían enormemente de una unidad de PFC a otra al tratarse de un factor de coagulación termolábil, estando influenciado por el procedimiento de conservación realizado, al igual que las cifras de Fibrinógeno, que varían enormemente de una unidad a otra y por la administración de un 22 % más de concentrado de fibrinógeno que se realiza en el grupo B con respecto al grupo A que ha podido mantener los niveles de fibrinógeno a pesar de la menor administración de PFC ⁸⁴⁻⁸⁶.

- La mayoría de las guías recomiendan una dosis de 15-20 ml/kg de PFC para normalizar los tiempos de coagulación pero se ha observado que existe una relación lineal entre el INR pretransfusional y la mejoría en el INR postransfusional tras la transfusión de una unidad de PFC, es decir, la mejoría del INR es mayor con una unidad de PFC en aquellos pacientes que tienen un INR pretransfusional más alterado. Pero en los pacientes cirróticos se ha puesto de manifiesto en varios estudios que la corrección de tiempos alargados de TP/INR con PFC no resulta efectivo en hasta un 90% y rara vez se consigue su normalización completa a pesar de dosis muy elevadas de hasta 30ml/kg de PFC y la duración de la reversión es relativamente corto, debido a la corta vida media de los factores de coagulación, de 6-8 horas para el FVII, requiriendo por tanto dosis repetidas cada 8-24 horas siempre que no exista pérdida por sangrado o consumo de factores ni dilución de los mismos, hecho que acontece durante el trasplante hepático ⁸⁶⁻⁸⁹.

Emplear PFC profiláctico para corregir pruebas de coagulación no reduce el sangrado durante el THO:

- Varios estudios han demostrado que la transfusión, especialmente de Plasma con el único propósito de corregir los parámetros de coagulación, no se asocian a una reducción en la transfusión de C. Hematíes durante el THO, de hecho, señalan lo contrario, que la transfusión de grandes cantidades de PFC durante el THO puede ser contraproducente ya que puede provocar una sobrecarga de volumen y un incremento en la PVC y presión portal ,

pudiendo conllevar a un mayor riesgo de sangrado durante la disección abdominal ⁹⁰⁻⁹⁴. En nuestro estudio, evitar la administración profiláctica de PFC, práctica que se ha realizado en la Cohorte B, ha demostrado reducir el sangrado y el consumo de C. Hematíes.

6.2.2. EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES P.O:

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la mortalidad P.O a los 6 meses que fue de aproximadamente el 12,6% de los pacientes, ni en la estancia hospitalaria que fue de 12-14 días. En cambio se ha detectado una mayor estancia en UCI en los pacientes del grupo A (5 días) con respecto a los del grupo B (3,5 días), probablemente debido a la menor aparición de complicaciones cardiorrespiratorias por sobrecarga cardiocirculatoria que aparecen en el grupo B, en posible relación a la menor administración de hemoderivados intraoperatorios con el mantenimiento de cifras de PVC más bajas, aunque no se detectaron diferencias en la necesidad de ventilación mecánica prolongada ni en la aparición de complicaciones renales o necesidad de terapias de hemofiltración a pesar de niveles más bajos de PVC.

En relación a la aparición de TRALI o SDRA, no se detectaron diferencias entre ambos grupos a pesar del mayor empleo de hemoderivados en el grupo B con respecto al grupo A, probablemente debido a su baja incidencia, estimada en 1 de cada 8000 transfusiones en Europa y a su vez tampoco se detectaron diferencias entre ambos grupos en relación posibles fenómenos de inmunomodulación e inmunosupresión asociadas a la transfusión, que pudieran haber influido a la aparición de un mayor número de procesos infecciosos o complicaciones del injerto, aunque en el grupo A se ha detectado una tendencia a un mayor número de disfunciones hepáticas precoces de causa no quirúrgica, aunque las diferencias no fueron significativas. La ausencia de diferencias entre ambos grupos pueden deberse a la escasa incidencia de dichos fenómenos y a las limitaciones que presenta el diseño del estudio para el estudio de éstas complicaciones.

A pesar de la menor administración de hemoderivados intraoperatorios en la cohorte B y el ligero deterioro de las pruebas de coagulación que presenta

con respecto a la cohorte A, no se detectaron mayores eventos adversos de coagulopatía o sangrado en el postoperatorio, siendo similar en ambos grupos los episodios de sangrado P.O, la necesidad de revisión quirúrgica para controlar el sangrado y el empleo de hemoderivados o fármacos pro-hemostáticos.

6.2.3. EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO TRANSFUSIONALES:

Numerosos estudios han intentado identificar a los pacientes que presentan un elevado riesgo de sangrado intraoperatorio y así definir factores preoperatorios e intraoperatorios de riesgo de sangrado o transfusión que podrían ser una herramienta útil en planeamiento y optimización de aquellos pacientes que estén en riesgo de un mayor sangrado permitiendo así disponer de técnicas anestésicas, farmacológicas y de estrategias quirúrgicas, encaminados a reducir el sangrado durante el procedimiento. El problema de la mayoría de estos estudios es que frecuentemente los pacientes con fracaso hepático agudo y fracaso hepático crónico se analizan juntos, al igual que los pacientes con hepatopatía crónica de origen parenquimatosa se analizan conjuntamente con pacientes con hepatopatía colestásica. A su vez, las diferencias en la técnica quirúrgica desempeñada, y la falta de consenso en los criterios y prácticas transfusionales han puesto de manifiesto que cualquier factor predictivo validado para un centro de THO puede no ser aplicable en otro, de ahí la importancia de que cada centro de THO analice los posibles factores de riesgo

92, 104-11.

En nuestro estudio, se emplea sistemáticamente la misma técnica quirúrgica y lo conforman únicamente pacientes con hepatopatía crónica parenquimatosa, pero al emplearse estrategias y criterios transfusionales diferentes, se han analizado independientemente los factores de riesgo transfusionales en cada cohorte.

En el análisis univariante, tanto en la cohorte A como en la cohorte B, el grado de severidad de la enfermedad hepática determinada por la escala CHILD y MELD y la aparición de HTP moderada-severa se asociaron con un mayor riesgo transfusional, ya que reflejan un estado más avanzado de enfermedad hepática con un mayor deterioro de la hemostasia y mayor dificultad para

realizar la disección hepática. En cambio, la indicación de trasplante por diagnóstico de hepatocarcinoma se asocia con un menor riesgo transfusional en las dos cohortes, probablemente debido a que los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma suponen una indicación especial de trasplante y presentan por lo general una menor severidad de la enfermedad hepática, determinado por la escala CHILD y MELD y menor desarrollo de HTP.

En ambos grupos, los datos antropométricos de edad, sexo, peso, altura e IMC no tuvieron influencia en un mayor riesgo transfusional, al igual que la etiología de la enfermedad hepática crónica parenquimatosa. La existencia de cirugía abdominal mayor previa tampoco se asoció a un mayor riesgo transfusional, probablemente debido a la baja incidencia que presentaba en las dos cohortes.

Factores de riesgo transfusionales preoperatorios:

Los valores más bajos de hemoglobina se relacionaron con un mayor riesgo de transfusión, como es lógico, al ofrecer menor margen ante un posible sangrado. El recuento plaquetario inicial en cambio, no tuvo influencia sobre un mayor riesgo de transfusión de C.Hematíes en ninguno de las dos cohortes, pudiendo deberse a varias circunstancias, como la instauración del shunt porto cava temporal que libera plaquetas secuestradas en el bazo a la circulación sistémica elevando sus cifras de forma impredecible ¹¹⁸, ya que muchos de los estudios que señalan al recuento plaquetario inicial como posible factor de riesgo de transfusión no emplean la técnica piggyback o un shunt portocava de forma sistemática, pero a su vez, las investigaciones han demostrado que en la hepatopatía crónica parenquimatosa, la trombopenia puede compensarse por una mayor actividad plaquetaria determinada por niveles más elevados de FvW y más bajos de la proteína ADAM 13 ³⁰⁻³⁴.

Las cifras elevadas de INR y TPTA iniciales se asociaron con un mayor riesgo transfusional de C.Hematíes en la Cohorte A, pudiendo deberse a que estos valores se emplean como el principal "trigger" de ésta estrategia transfusional que trata de corregir sus valores de forma profiláctica con altas dosis de PFC pudiendo generar sobrecarga de volumen y congestión que contribuye a

un mayor sangrado y hemodilución, mientras que en la cohorte B no se relacionaron con un mayor riesgo de transfusión. Al no guiarse la transfusión de PFC por los tiempos de coagulación, poniendo de manifiesto el escaso valor predictivo que presentan estos tiempos de coagulación.

En ambas cohortes, los niveles de DD iniciales elevados que indican un estado de hiperfibrinólisis basal se asociaron con un mayor riesgo de transfusión, al igual que los niveles bajos de Factor V, indicativos de una baja síntesis de los factores de coagulación. En cambio los niveles de fibrinógeno iniciales y el tiempo de trombina que refleja el tiempo de conversión de fibrinógeno en fibrina, no se asociaron con un mayor riesgo de sangrado, ni tampoco lo hicieron los niveles de albumina o creatinina sérica, datos que resultaron compatibles con otros estudios.

Factores de riesgo transfusionales intraoperatorios:

En ambos grupos, no se ha establecido asociación con un mayores requerimientos de C. Hematíes y el cirujano o anestesiólogo implicado, ni tampoco con los tiempos de isquemia o duración de la fase anhepática, mientras que la duración mayor de la cirugía se asoció con un mayor riesgo transfusional, probablemente debido a que los trasplantes que resultan más complejas técnicamente pueden tardar más en realizarse y presentar mayor riesgo hemorrágico.

Las cifras de PVC iniciales no se asociaron con un mayor riesgo de transfusión, probablemente debido a la importante variación que se produce en estas cifras hasta el inicio de la fase de hepatectomía propiamente dicha, tanto por los actos anestésicos empleados, como la restricción de volumen y el empleo de diuréticos, como por la reducción de la presión intrabdominal que reduce la PVC, por la propia apertura laparotómica quirúrgica y por el aspirado de grandes cantidades de ascitis. En cambio en la cohorte A, los pacientes que recibieron mayores cantidades de C. Hematíes presentaron cifras de PVC en la Fase I y Fase II más elevadas entre 13 y 14 mmHg, probablemente debido a la elevada transfusión de PFC que se realiza en estos pacientes que provoca una mayor congestión, riesgo de sangrado y hemodilución. En cambio, en la cohorte B no se detecta ésta asociación, probablemente porque se emplearon bajas cantidades de PFC y las cifras de PVC se encontraban por debajo de 8

mmHg, similares tanto en aquellos que recibieron más de 1200 ml de C.Hematíes como en aquellos que recibieron menos de 1200 ml.

El empleo de elevadas cantidades de PFC se asocia con un mayor riesgo de transfusión de C. Hematíes en ambas cohortes, posiblemente por el posible efecto de hemodilución y la sobrecarga de volumen, que generaría elevadas cifras de PVC, presión portal y una mayor congestión vascular, aumentando el riesgo de sangrado ⁹⁰⁻⁹⁴. En cambio, no se ha detectado asociación con el empleo de concentrados de plaquetas, el volumen de cristaloides y coloides administrado ni con el empleo de complejo de fibrinógeno, probablemente debido a la baja incidencia de empleo de la misma en ambas cohortes.

Tras la aplicación de una regresión logística multivariante, en la cohorte A, el grado de Child y MELD; la HTP moderada-severa; la existencia de hepatocarcinoma; INR, TPTA, Dímero D y FV inicial; la PVC en fase anhepática y la duración de la cirugía perdieron su poder predictivo, determinando como las principales variables independientes asociadas a transfusión bajas cifras de hemoglobina iniciales, la mayor duración de la cirugía, transfusión de PFC y cifras elevadas de la PVC durante la fase de disección hepática, resultados que resultan compatibles con otros estudios ⁹².

De igual modo, en el grupo B, el grado de Child y MELD; la hipertensión portal moderada-severa; la existencia de hepatocarcinoma; los niveles de DD y FV iniciales perdieron su poder predictivo independiente. Pero a diferencia de la cohorte anterior, el empleo de PFC también perdió su poder predictivo probablemente debido a la estrategia restrictiva del protocolo transfusional en el consumo de PFC, empleado en dicha cohorte determinando como variable independientes asociada a una mayor transfusión, las bajas cifras de hemoglobina iniciales y la mayor duración de la cirugía. Estos resultados ponen de manifiesto que en función de la estrategia y los criterios transfusionales empleados, los factores de riesgo transfusionales también varían y por tanto, cualquier factor predictivo validado para un centro de THO puede no ser aplicable en otro ^{54,55}.

CONCLUSIONES

7.CONCLUSIONES:

Objetivo Principal:

Descripción de la actitud y manejo transfusional en pacientes sometidos a trasplante hepático y análisis de la efectividad y validez de un nuevo protocolo transfusional.

1. La implantación de un nuevo protocolo transfusional con nuevos criterios en el manejo hemostático, guiado principalmente por la existencia de sangrado microvascular en el campo quirúrgico en vez de la corrección profiláctica de los tiempos de coagulación y el recuento plaquetario, ha generado una reducción de los requerimientos transfusionales, tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de hemoderivados empleados.

Objetivos secundarios:

Describir la evolución de las pruebas de coagulación rutinarias en las distintas fases del trasplante

2. Los tiempos de coagulación y el recuento plaquetario no reflejan adecuadamente el estado hemostático del paciente hepatópata.

3. El aporte de plasma fresco congelado no consigue corregir adecuadamente los tiempos de coagulación durante las distintas fases del trasplante.

Valorar la influencia sobre la morbimortalidad postoperatoria tras la implantación del nuevo protocolo transfusional.

4. Tras la implementación del nuevo Protocolo Transfusional se ha reducido la estancia en UCI y las complicaciones cardiorrespiratorias por sobrecarga de volumen, no influyendo sobre el sangrado y la transfusión postoperatoria.

5. El nuevo protocolo no redujo las complicaciones infecciosas, renales ni del injerto, ni la mortalidad en los 6 primeros meses post-trasplante.

Identificar los factores de riesgo transfusionales

6. Los únicos factores asociados con un mayor riesgo transfusional de Concentrados de Hematíes en ambos protocolos fueron las cifras bajas de hemoglobina preoperatorias y la mayor duración de la cirugía.

LIMITACIONES PROSPECTIVA

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PROSPECTIVA.

LIMITACIONES:

En una jerarquía para evaluar causalidad de los diferentes diseños de estudios epidemiológicos, los ECC ocuparían el lugar más alto debido a la asignación aleatoria de la variable de exposición principal. La alternativa a este diseño son los estudios observacionales como los estudios de cohortes, pero las principales limitaciones de estos estudios son su vulnerabilidad al efecto de los factores de confusión, la generación de sesgos, principalmente de selección e información, además, pueden requerir un largo periodo de seguimiento para objetivarse un determinado efecto. A pesar de que se han empleado unos criterios de inclusión y exclusión estrictos en éste estudio, y ambas cohortes resultaron bastante homogéneas en cuanto a la distribución de las variables preoperatorias y el tamaño muestral empleado fue adecuado, existe un posible sesgo de selección difícil de compensar en relación a la mayor experiencia y destreza del equipo transplantador que se genera a lo largo del tiempo, al igual que la pérdida de sujetos debido a los sesgos de información que aparecieron en la cohorte histórica al no detallarse adecuadamente en las historias clínicas información imprescindible para el estudio. En relación al periodo de seguimiento, fue adecuado para valorar todos los objetivos del estudio excepto la mortalidad, al limitarse el periodo a tan sólo 6 meses, lo que ha podido imposibilitar detectar diferencias entre ambas cohortes.

PROSPECTIVA:

En nuestro centro hospitalario estamos preparando un nuevo proyecto de Investigación para estudiar comparativamente las ventajas que podría aportar la tromboelastografía o la tromboelastometría en predecir posibles eventos hemorrágicos, detectar coagulopatías y reducir los requerimientos transfusionales durante el Trasplante Hepático en nuestro centro hospitalario, frente al actual protocolo transfusional implementado.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA:

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla, Hermann G, Brittain RS, Wadwell WR. Homo-transplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117:659-76.
2. Matesanz R, de la Rosa G. Liver transplantation: The Spanish experience. Digestive and Liver Disease Supplements 2009; 3(4):75-81.
3. Adam R, McMaster P, O'Grady JG. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl. 2003; 9:1231-43.
4. De la Rosa G. Registro Español de Trasplante Hepático. SETH. Memoria 2011. www.SETH.es.
5. Protocolo de Trasplante hepático Hospital Regional Carlos Haya. 2ª edición. <http://www.carloshaya.net/biblioteca/contenidos/docs/protocolohepatico>.
6. Protocolo Trasplante hepático Hospital Regional Carlos Haya. 3ª Edición. <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=SpOjec-zuy0c%3d&tabid=537>.
7. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
8. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. The British journal of surgery 1973; 60(8): 646-9.
9. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Pieter CJ. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000;31(4):864-71.
10. Wiesner R, et al. Model for end-stage liver disease and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91-6.

- 11.** Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Cir Esp.* 2008;83(6):290-300
- 12.** Herrero JI. Trasplante Hepático. *An Sist Sanit Navar.* 2006;29(2):93-104.
- 13.** Klintmalm GB, Busutil RW. The recipient hepatectomy and grafting. En Busutill and Klintman (Eds). *Transplantation of the liver, second edition.* Elsevier, Philadelphia. 2005:575-587.
- 14.** Bennett S, Lehman C M, Rodgers G. *Laboratory hemostasis: a practical guide for pathologists.* Springer, New York 2007.
- 15.** Furie B. Molecular basis of blood coagulation. En: Churchill Livingstone ed. *Hematology: Basic Principles and Practice.* Hoffman R. (3rd Ed). 2000;1783-1803.
- 16.** Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis. *Anesthesiology.* 2004;100(3):722-730.
- 17.** Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature.* 1964;202:498-499.
- 18.** Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-965.
- 19.** Hoffman M, Monroe DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(5):391-396.
- 20.** Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make a perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41-48.
- 21.** Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all thrombin for? *J Thromb Haemostas* 2003; 1:1504-1514.
- 22.** Crawley JT, Zanardelli S, Chion CK, Lane DA. The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2007; 5 Suppl 1:95-101,

- 23.** Dalhbäck B, Stenfl J. Regulatory mechanisms in hemostasis: natural anticoagulants. En: Hematology. Basic principles and practice. 5th Edition. (Hoffman R et al). Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, USA 2009; pp1843-1849.
- 24.** Rijken DC, Lijnen R. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemostas* 2009; 7:4-13.
- 25.** Santoro SA, Eby CS. Laboratory evaluation of hemostatic disorders. En: Churchill Livingstone ed. Hematology: Basic Principles and Practice. Hoffman R. (3rd Ed) 2000; 1841-1849.
- 26.** Mateo J, Santamaria A, Borrell M. Fisiología y exploración de la hemostasia. En: Sans Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, eds. Hematología Clínica. Madrid: Harcourt. 2001;597-618.
- 27.** Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clinical and Laboratory Haematology* 2005; 27: 81–90.
- 28.** Chitlur M, Lusher J. Standardization of thromboelastography: values and challenges. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:707-711.
- 29.** Jackson GNB, Ashpole KJ, Yentis SM. The TEG vs the ROTEM thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anaesthesia* 2009; 64:212-5.
- 30.** Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(48): 7725–36.
- 31.** Lisman T, Caldwell SH, Leebeek FWG, Porte RJ. Hemostasis in chronic liver disease. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2059–2060.
- 32.** Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol.* 2007;46(4):727-733.

- 33.** Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53-61.
- 34.** Pereboom IT, Adelmeijer J, van Leeuwen Y. Development of a severe von Willebrand factor/ADAMTS13 dysbalance during orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9(5):1189-1196.
- 35.** Dong JF , Moake JL, Nolasco L, Bernardo A, Arceneaux W, Shrimpton CN et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood* 2002; 100(12):4033-4039.
- 36.** Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost.* 2008; 99(6):1019-1029.
- 37.** Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2009;13:21–3
- 38.** Mombelli G, Fiori G, Monotto R, Haeberli A, Sraub PW. Fibrinopeptide A in liver cirrhosis: evidence against a major contribution of disseminated intravascular coagulation to coagulopathy of chronic liver disease. *J Lab Clin Med* 1993;121:83–90.
- 39.** Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, dell'Éra A, Clerici M, de Franchis R et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2009; 137(6):2105-2111.
- 40.** Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol.* 2010;53(2): 362-371.
- 41.** Lisman T, Porte RJ. Reblanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116:878-885.

- 42.** Jun CH , Parque CH, Lee WS, Joo YE, Kim SA, Choi SK et al. Antibiotic prophylaxis using third generation cephalosporins can reduce the risk of early rebleeding in the first acute gastro-esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *J Korean Med Sci.* 2006;21:883-890.
- 43.** Northup PG, Mc Mahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-A B, Caldwell SH et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1524-1528.
- 44.** Northup PG. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost.* 2008;6:2-9.
- 45.** Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology.* 2005;41:553-558.
- 46.** Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, Hendriks HG, Meijers JC, Porte RJ. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol.* 2010;52(3):355-361.
- 47.** Kumaar R. Anesthetic Considerations in patient with Hepatic Failure. *International Clinics of Anesthesia* 2007;45-63.
- 48.** Porte J. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insight. *Semin Thromb Hemost.* 2003;19:191-8.
- 49.** Kettner SC, Gonano C, Seebach F, Sitzwohl C, Acimovic S, Stark J et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *AnesthAnalg.* 1998; 86: 691-695.
- 50.** Senzolo M, Cholongitas E, Thalheimer U, Riddell A, Agarwal S, Mallet S et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 2009 Feb; 13(1):43-53.
- 51.** Richards EM, Alexander GJ, Calne RY, Baglin TP. Thrombocytopenia following liver transplantation is associated with platelet consumption and thrombin generation. *Br J Haematol.* 1997; 98: 315-32.

- 52.** Lisman T, Porte RJ. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: more than just a surgical complication? *Transplant Int.* 2009;22:162–164.
- 53.** Ramsay MA, Randall HB, Burton EC. Intravascular thrombosis and thromboembolism during liver transplantation: antifibrinolytic therapy implicated? *Liver Transplant.* 2003;10:310–314.
- 54.** Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg.* 2003;97:671–679.
- 55.** Ozier Y; Tsou MY. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13(3):304–309.
- 56.** Lopez-Plaza I. Transfusion guidelines and liver transplantation: time for consensus. *Liver Transpl* 2007;13:1630–632.
- 57.** Ortiz P, Mingo A, Lozano M, Vesga MA, Grifols JR, Castrillo A, Algora M et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos. Conferencia de consenso por la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. *Med Clin.* 2005; (125):10:389–396.
- 58.** Maxwell M, Wilson M. Complications of blood transfusions. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2006; 6:225–229.
- 59.** Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopco PM et al. National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Critical Care Med.* 2005; 33: 721–726.
- 60.** Massicotte L, Sassine M-P, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anesth.* 2005; 52:148–155.
- 61.** Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant* 2003; 9:1320–1327.

- 62.** Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR. Inflammation and Host Response to Injury Investigators: Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 2009;67:221-230.
- 63.** Benson A, Burton J, Austin G. Differential Effects of Plasma and Red Blood Cell Transfusions on Acute Lung Injury and Infection Risk Following Liver Transplantation. *Liver transplantation*. 2011;17:149-158
- 64.** de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg*. 2008;106:32-44.
- 65.** Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg*. 2009;108:1083-91.
- 66.** Sindram D, Porte RJ, Hoffman MR, Bentley RC, Clavien PA. Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of the cold ischemic rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:183-191.
- 67.** Pereboom IT, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: friend or foe? *Liver Transpl* 2008;14:923-3148.
- 68.** Sang-Oh L, Raymund R. Current concepts on cytomegalovirus infection after liver Transplantation. *World J Hepatol*. 2010;2(9):325-336.
- 69.** Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198-208.
- 70.** de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HG, Sloof MJ, Porte RJ. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig Surg* 2005; 22:265-275.

- 71.** Gulati G, PhD; Hevelow H, George M, Behling E, Siegel J. International Normalized Ratio Versus Plasma Levels of Coagulation Factors in Patients on Vitamin K Antagonist Therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:490-494.
- 72.** Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1433-1446.
- 73.** Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest*.2005; 115:3355-3362.
- 74.** Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2007; 27:1687-1693.
- 75.** Innerhofer P. Perioperative management of coagulation. *Hämostaseologie* 2006; 26 (Supl1):S3-S15.
- 76.** Goerlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hämostaseologie*.2006;26(Supl1):S64-S7
- 77.** Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemost*.2006; 4:721-723.
- 78.** A. Tripodi. Tests of coagulation in liver disease. 2009. *Clinics in Liver Disease*, vol. 13, no. 1, pp. 55-61.
- 79.** Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20:548-553.
- 80.** Kang Y, Audu P. Coagulation and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin*. 2006;44:17-36.
- 81.** Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation*. 2008;85:956-962.

- 82.** A. Tripodi, M. Primignani, L. Lemma, Chantarangkul V, Dell'Era A, Lannuzzi F et al. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology*. 2010;52(1):249–255.
- 83.** Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinol*. 1995;6: 743–746.
- 84.** Holland L, Brooks JP. *Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results*. *Am J Clin Pathol*. 2006; 126(1):133-139.
- 85.** Abdel-Wahab O, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh frozen plasma (FFP) on prothrombin time (PT) and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*. 2005;45:141.
- 86.** Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen K. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:1391–1394.
- 87.** Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay P, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*. 2004;25:59–73.
- 88.** Holland L, Sarode R. Should plasma be transfused prophylactically before invasive procedures? *Curr Opin Haematol*. 2006;13:447-484.
- 89.** Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF . Is fresh frozen plasma effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*. 2004;126(1):139-152.
- 90.** Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durnick L. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Analg*. 1996; 83: 681.
- 91.** Reyle-Hahn, Rossain R. Coagulation techniques are not important in directing blood product transfusion during liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997; 3(6):659-63.

- 92.** Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg* 2004; 98:1245–1251.
- 93.** Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl.* 2006;12:117–123.
- 94.** Pruvot F, Lebuffe G, Delhaye O, Dharancy S, Jude B, Gambiez L et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma, 227 cases. *Liver Transpl.* 2006;12:142.
- 95.** Fernández E, Murillo F, Puppo A. Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. *Medicina Intensiva.* 2012; 36 (7):496-503.
- 96.** American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support for doctors (ATLS) student course manual Chicago, IL: American College of Surgeons, 8 2008.
- 97.** Liu LL Liu, Niemann CU. *Transplantation Reviews* 2011; 25: 124–129.
- 98.** Fries D, Innerhofer P, Klingler. The effect of combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: An in vitro study using thromboelastograph coagulation analysis (ROTEM). *Anesth Analg.* 2002;94:1280-
- 99.** Mittermayr M, Streif W, Hass T. Effects of colloid and crystalloid solutions on endogenous activation of fibrinolysis and resistance of polymerized fibrin to recombinant tissue plasminogen activator added ex vivo. *Br J Anaesth.* 2008;100:307-14.
- 100.** Leal-Noval S, Jimenez- Sánchez M. La transfusion de hematíes incrementa la oxigenación tisular y mejora el resultado clínico. *Med Intensiva.* 2010;34:471-5.
- 101.** Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffmann M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004; 56: 1221–1228.
- 102.** Roissant R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E et al. Management of bleeding following major trauma: An update of the European guideline. *Crit Care.* 2010;14:R 52.

- 103.** Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets-a review of the current literature. *Transfusion*.2010;50:701-10.
- 104.** Steib A, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth*. 2001; 48:1075–1079.
- 105.** Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantation from preoperative variables. *J Clin Anesth* 2000; 12:319–323.
- 106.** Groenland TH, Porter J. Liver transplantation and risk of bleeding. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007;12: 287-294.
- 107.** Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D, Bates S, Osman E, Pasi J et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol*. 1997;26:554–559.
- 108.** Massicotte L, Beaulieu D, Roy JD, Marleau D, Vandenbroucke F, Dagenais M, et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation* 2009;87:1689–94.
- 109.** Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc* 2007;39:3207–13.
- 110.** Wiklund R. Transfusions predictors in liver Transplant. *Survey of Anesthesiology*. June 2005; 49 (3):171-172.
- 111.** MaCluskey S.A. Karkouty K. Derivation of a Risk Index for the Prediction of Massive Blood Transfusion in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1584-1596.

- 112.** Lerut JP, Molle G, Donataccio M, De Kock M, Ciccarelli O, Laterre PF et al. Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? *Transpl Int.* 1997;10(3):171-179.
- 113.** Shaw BW, Martin DJ, Márquez JM, Kang Y, Bugbee AC, Iwatsuki S et al. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg.* 1984;200(4):524-534.
- 114.** Cherqui D, Lauzet JY, Rotman N, Duvoux C, Dhumeaux D, Julien M et al. Orthotopic liver transplantation with preservation of the caval and portal flows. Technique and results. *Transplantation.* 1994; 58(7):793-6.
- 115.** Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M et al. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int* 1997; 10(2):109–112.
- 116.** Hosein Shokouh-Amiri M, Osama Gaber A, Bagous WA, et al. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann Surg* 2000; 231 (6):814–823.
- 117.** Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, Peeters PM, de Jong KP, Porte RJ et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava: a comparison of conventional and piggyback techniques in adults. *Clin Transplant.* 2004;18(6):686–693.
- 118.** Suarez-Muñoz MA, Santoyo J, Fernández Aguilar JL, Sánchez-Perez B, Pérez-Daga JA, Ramírez –Plaza C et al. Transfusión requirements during liver transplantation: impact of temporary portocaval shunt. *Transplantation proceedings.* 2006;38(8):2486-2487.
- 119.** Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in Liver Surgery: Prevention and treatment. *Clin Liver Dis.* 2009;13(1):145-154.
- 120.** Ashworth A, Klein A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2010;105(4):401–16.
- 121.** Massicotte L, Thibeault L, Beaulieu D, Roy JD, Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB* 2007; 9(1):52-57.

- 122.** Hendriks HG, van der Meer J, Klompmaker IJ, Choudhury N, Hagens JA, Porte RJ et al. Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requirements and the effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. *Blood Coag Fibrinol.* 2000;11 (Suppl1):S87-S93.
- 123.** Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, Muiesan P, Bowles MJ, Rela M et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation.* 2006; 81 (4):536–540.
- 124.** Jabbour N, Gagandeep S, Mateo R, Sher L, Genyk Y, Selby R. Transfusion free surgery: single institution experience of 27 consecutive liver transplants in Jehovah's Witnesses. *J Am Coll Surg.* 2005;201 (3):412-417.
- 125.** Carless PA, Henry DA, Moxey AJ. Cell Salvage for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4): CD001888.
- 126.** AAGBI Safety Guideline. Blood transfusion and the Anaesthetist: intraoperative cell salvage. London, UK: The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2009 Association of Anaesthetists Of Great Britain and Ireland. AAGBI SAFETY GUIDELINE Blood Transfusion and the Anaesthetist Intraoperative Cell Salvage. 2009.
- 127.** Waters JH, Touhy MJ, Hobson DF, Procop T. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. *Anesthesiology.* 2003; 99(3):652–655.
- 128.** Hashimoto T, Kokudo N, Orii R, Seyama Y, Sano K, Imamura H et al. Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007;245(5):686–691.
- 129.** Liang TB, Li DL, Liang L, Li JJ, Bai XL, Yu W et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation.* 2008; 85(6): 863-9.
- 130.** Bezinover D, Kadry Z, Janicki P. Contemporary anesthesia management for liver transplantation. *M E J Anesth.* 2011;21 (2):251-260.

- 131.** Herbstreit F, Winter M, Peters J, Hartmann M. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia*. 2010; 65(1):44–49.
- 132.** Goerlinger K, Dirkmann D, Hanke A, Dusse F, Hartmann M. ROTEM-based algorithm for point-of-care coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: experience of eight years and 829 LTX. *Liver Transplantation*. 2008;14(Suppl.1):203-204.
- 133.** Lang T, von Depka M. Possibilities and limitations of Thromboelastometry/Thromboelastography. *Hämostaseologie*. 2006;26:21-29.
- 134.** Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs Ak, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12: CD00905.
- 135.** Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller A, Westerslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;3:CD00787.
- 136.** Rando K, Niemann CU, Taura P, Klinck J. Optimizing Cost-Effectiveness in Perioperative Care for Liver Transplantation: A Model for Low- to Medium-Income Countries. *Liver transplantation*. 2011;17(11):1247-1278.
- 137.** Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ. How to minimize blood loss during liver surgery in patients with cirrhosis. *HPB (Oxford)*. 2009;11(6):453–458.
- 138.** Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on Blood loss during liver resection. *Br J Surg*. 1998; 85(8):1058–1060.
- 139.** Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y *et al*. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg*. 1998; 187(6):620– 625.

- 140.** Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006;12(6):935–939.
- 141.** Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall, Robertson K, Plotkin J, Johnson LB. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(4):438–441.
- 142.** Feng ZY, Xu X, Zhu SM, Bein B, Zheng SS. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. *World J Surg.* 2010;34(8):1864-1873.
- 143.** Groenland THN, Porte RJ. Antifibrinolytics in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin.* 2006;44(3):83–97.
- 144.** Landis RC, Asimakopoulos G, Poullis M, Haskard Do, Taylor KM. The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(6):2169–2175.
- 145.** Neuhaus P, Bechstein WO, Lefebvre B, Blumhardt G, Slama K. Effect of aprotinin on intraoperative bleeding and fibrinolysis in liver transplantation. *Lancet.* 1989;2(8668):924–925.
- 146.** Cottam S, Hunt B, Segal H, Ginsburg R, Potter D. Aprotinin inhibits tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(3):1933.
- 147.** Findlay JY, Rettke SR, Ereth MH, Plevak DJ, Krom RA, Kufner RP. Aprotinin reduces blood cell transfusion in orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Liver Transpl.* 2001;7(9):808-810.
- 148.** Grosse H, Lobbes W, Framback M, von Broen O, Ringe B, Barthels M. The use of high dose of aprotinin in live transplantation: the influence of fibrinolysis and blood loss. *Thromb Res.* 1991;63(3):287–297.
- 149.** Garcia-Huete L, Domenech P, Sabate A, Martinez-Broton F, Jaurrieta E, Figueras J. The prophylactic effect of aprotinin on intraoperative bleeding in liver transplantation: a randomized clinical study. *Hepatology.* 1997; 26(5):1143-1148.

- 150.** Porte RJ, Molenaar Q, Begliomini B, Groenland TH, Januskiewicz A, Lindgren L, PALareti G et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double-blind study. *Lancet*. 2000;355(9212):1303–1309.
- 151.** Molenaar IQ, Veldman M, Begliomini B, Groenland TH, Januskiewicz A, Lindgren L et al. Improved early graft survival in patients receiving aprotinin during orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2001; 33(1-2):1345–1346.
- 152.** Molenaar IQ, Begliomini B, Martinelli G, Putter H, Terpstra OT, Porte RJ. Reduced need for vasopressors in patients receiving aprotinin during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology*. 2001; 94(3):433–439.
- 153.** Findlay JY, Kufner RP. Aprotinin reduces vasoactive medication use during adult liver transplantation. *J Clin Anesth* 2003; 15:19–23.
- 154.** Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery: Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation. *N Engl J Med*. 2006; 354(4):353–365.
- 155.** Molenaar IQ, Begliomini B, Grazi GL, Ringers T, Terpstra OT, Porte RJ.. The effect of aprotinin on renal function in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 71(2):247–252.
- 156.** Kang Y, Lewis JH, Navalgund A, Russell MW, Bontempo FA, Niren LS et al. Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation. *Anesthesiology*. 1987; 66(6):766–773.
- 157.** Kang Y. Coagulation and liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997; 3:465–467.
- 158.** McSorley MW, Taraporewalla KJ. Does prophylactic epsilon- aminocaproic acid improve blood loss and coagulation in liver transplantation? *Transplant Proc* 1991;23(3):1941.

159. Scudamore CH, Randall TE, Jewesson PJ, Shackleton CR, Salvian AJ, Fagan M et al. Aprotinin reduces the need for blood products during liver transplantation. *Am J Surg* 1995;169(5):546–549.

160. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, García-Huete L, Koo M, Sansano T et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth Analg.* 2000;91(1):29–34.

161. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85(5):1043–1048.

162. Kaspar M, Ramsay MA, Nguyen AT, Cogswell M, Hurst G, Ramsay KJ et al. Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 1997; 85(5):281–285.

163. Dalmau A, Sabate A, Koo M, Bartolomé C, Rafecas A, Figueras J et al. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transplant.* 2004;10(2):279–284.

164. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenverget EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systemic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2007; 7(1):185–194.

165. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg.* 2007;105(4):905–917

166. Fries D, Innerhofer P, Reif C, Streif W, Klingler A, Schobersberger W et al. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg* 2006;102(2):347–351.

167. Stinger HK, Spinella P, Perkins G, Grathwohl K, Salinas J, Martini WZ et al. The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving

Massive Transfusions at an Army Combat Support Hospital J Trauma. 2008;64(Suppl 2):S79-85.

168. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2007;5(5):1019-1025.

169. Kozek-Langenecker, Sorensen B, Hess JR, Spahn DR. Effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate a systematic review. Critical Care. 2011;15(5):R239.

170. Kalina U, Stöhr HA, Bickhard H, Knaub S, Siboni SM, Manucci PM et al. Rotational thromboelastography for monitoring of fibrinogen concentrate therapy in fibrinogen deficiency. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2008;19(8):777-783.

171. Danes AF, Cuenca LG, Bueno SR, Mendarte Barrenechea L, Ronsano JB. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. Vox Sanguinis. 2008;94(3):221–226.

172. Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate: a potential universal hemostatic agent. Expert Opin Biol Ther. 2009;9(10):1325-1333.

173. Noval-Padillo JA, León-Justel A, Mellado-Miras P, Porras-Lopez F, VillegasDunque D, Gomez -Bravo MA et al. Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: implications in the use of allogenic blood. Transplant Proc. 2010;42(8):2973-2974.

174. Gali B, Rettke SR, Plevak DJ, Nuttal GA, Santrach PJ, Schroeder DR. The effect of in vitro recombinant factor VIIa on coagulation parameters for blood taken during liver transplantation. Transplant Proc. 2005;37(10):4367–4369.

175. Thorarinsdottir HR, Sigurbjornsson FT, Hreinsson K, Onundarson PT, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH. Effects of fibrinogen concentrate administration during severe hemorrhage. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54(9):1077-1082.

176. Levy M, Levy J, Andersen H, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. N Engl J Med. 2010; 363:1791-1800.

- 177.** O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of rFactor VII. *JAMA*. 2006; 295(3): 293-298.
- 178.** Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver Transplantation. *LiverTranspl*. 2005;11((8): 872–874.
- 179.** Planinsic RM, van der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005;11(8):895-900.
- 180.** Gibbs NM. The place of recombinant activated factor VII in liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44(3):99–110.
- 181.** Shah NL, Caldwell SH, Berg CL. The role of Anti-Fibrinolytics , rFVIIa and other Pro-coagulants: Prophylactic versus rescue. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):87-93.
- 182.** Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrates: an update. *Blood Transfus* 2010;8(3):149-154.
- 183.** Schick KS, Fertmann JM, Jauch KW, Hoffman JN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin k reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care*. 2009;13(6):R191.
- 184.** Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jamor C, Scharbert G et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and protrombin complex concentrate. *Crit Care*. 2010; 14(2):R55.
- 185.** Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Roissaint R. Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care*. 2011;15(1):201.
- 186.** Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(1):15-20.
- 187.** Kang Y. Transfusion based on clinical coagulation monitoring does reduce hemorrhage during liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997;3(6):655-659.

188. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol.* 2013;5(1):1-15.

ANEXOS

PROTOCOLO TRASPLANTE HEPATICO CENTRO HOSPITALARIO REGIONAL CARLOS HAYA 2001. PROTOCOLO TRANSFUSIONAL A (actualizado 2004).

CONDUCTA TRANSFUSIONAL: Ante aviso de trasplante hepático, el médico responsable contactará con el Centro Regional de Transfusión Sanguínea (CTRS) para comprobar las existencias de sangre y hemoderivados compatibles, una vez confirmado el TH se procederá al traslado al Banco de Sangre del hospital del número suficiente de hemoderivados para comenzar el TH, que queda establecido en:

- 30 U. de concentrado de hematíes.
- 30 U. de concentrados de plaquetas.
- 7 U. de plasma fresco congelado de aféresis

El resto de hemoderivados permanecerán en el CTRS hasta que las necesidades transfusionales obliguen a su traslado al hospital. En el laboratorio de Hematología y Hemoterapia se deberá disponer de 4 gramos de fibrinógeno humano (Fibrinogen Inmuno o Haemocomplettan P).

Se pedirán 30 ml de sangre coagulada del paciente, 2,5 ml de sangre recogida con anticoagulante EDTA y 10 ml con citrato sódico. Se cruzarán rápidamente 20 unidades de concentrados de hematíes y se realizará en estudio de hemostasia a nivel parietal, plasmático y hemodinámico. Se solicitará también un tubo de sangre coagulada del donante para comprobación del grupo sanguíneo y detección de anticuerpos irregulares.

Una hora antes del comienzo previsto del TH se descongelarán 1 o 2 unidades de plasma fresco de aféresis. El primer envío a quirófano será de 10 unidades de hematíes y una bolsa de plasma, las plaquetas se quedarán en el Banco de Sangre en agitación si el recuento del paciente es $> 70.000 \text{ mm}^3$. A partir de ahí se llevarán los hemoderivados a quirófano según las necesidades transfusionales del paciente. Para la administración de hematíes y plaquetas se emplearán filtros desleucocitadores. La transfusión de productos sanguíneos se regirá por las normas habituales de compatibilidad ABO y en ausencia de aloinmunización previa, la compatibilidad Rh (D), sólo se tendrá en cuenta en pacientes jóvenes del sexo femenino.

MONITORIZACIÓN DE LA HEMOSTASIA: Antes de la inducción a la anestesia y a lo largo de toda la intervención se realizarán las siguientes determinaciones: Hemograma, T. de Protrombina (TP) T. Parcial de Tromboplastina activado (TPTa), T. de Trombina (TT), Concentración de Fibrinógeno (C.F), Dosificación de Factor V y Dímero-D En el estudio inicial se investigará la existencia de fibrinólisis mediante el tiempo de lisis del coágulo de euglobulinas (Von Kaulla). Si en el estudio previo de hemostasia se detectan signos de fibrinólisis (elevación del Dímero-D o acortamiento de la lisis del coágulo de euglobulinas) se valorará la administración de antifibrinolíticos al inicio de la intervención.

Durante la intervención el hematólogo estará en contacto constante con los anestesiólogos para realizar los estudios de hematimetría y hemostasia que sean necesarios, suministrar los productos sanguíneos de reposición y administrar las medicaciones correctoras de los trastornos de la coagulación que se presenten.

TRATAMIENTO INTRAOPERATORIO CON HEMODERIVADOS:

Concentrado de hematíes: Se indicará transfusión cuando el hematocrito sea inferior al 28%. El Banco de Sangre intercalará unidades de sangre con un período de conservación inferior a 10 días.

Plasma fresco congelado y Fibrin: Se indicará la administración de 1 bolsa de PFC (4 UI, aprox. 600 ml), si el TP es inferior al 50% y/o el TPTa está alargado 15" sobre el control. En las hepatopatías parenquimatosas se administrará desde el comienzo. Cuando el fibrinógeno sea < 1 gr/l se realizará intento de corrección con plasma fresco congelado, si no se modifican los niveles de fibrinógeno se considerará la administración de 4 gr de concentrado de fibrinógeno humano. La inyección debe ser lenta no mas de 5ml/min

Plaquetas: Se administrará 1 UI/10 kg de peso si están por debajo de 50.000/ml, o si el estudio previo (Tiempo de hemorragia de Ivy > 10 minutos) y la persistencia del sangrado tras la corrección de los test plasmáticos sugieran un trastorno del funcionamiento plaquetario.

Antifibrinolíticos: Sólo se administrarán ante sospecha de fibrinólisis primaria por la situación clínica (sangrado en sábana) y confirmación biológica (Von Kaulla acortado, DD elevados y fibrinógeno disminuido). Se podrá optar por una de las siguientes opciones:

1. Ácido épsilon-aminocaproico. Dosis: 5 gr en bolo IV, más perfusión de 1 gr/hora.
2. Aprotinina (Trasylol): Bolo inicial de $2 \cdot 10^6$ UI seguido de una perfusión de $0,5 \cdot 10^6$ UI/h.

Sulfato de protamina: Sólo se valorará su administración tras la reperfusión del injerto y cuando se demuestre la presencia de efecto Protocolo de Trasplante Hepático 59 heparina (TT alargado con TR normal) y exista sangrado activo. En este caso se administrarán 50 mg IV. El efecto heparina, cuando aparece, suele ser auto limitado y sin repercusiones hemorrágicas atribuible a él en solitario.

PROTOCOLO TRASPLANTE HEPATICO CENTRO HOSPITALARIO REGIONAL CARLOS HAYA 2010. PROTOCOLO TRANSFUSIONAL B.

PRINCIPIOS GENERALES QUE DEBERÁN REGIR LA CONDUCTA TRANSFUSIONAL:

Los test estándar de coagulación (TP, TPTa, CF) no pueden considerarse predictores adecuados del sangrado quirúrgico en estos pacientes. Por tanto, la transfusión de hemoderivados deberá guardar una mayor relación con el sangrado quirúrgico, que con la pretensión de normalizar dichos test. En estos pacientes es de gran utilidad la utilización de pruebas dinámicas de la coagulación (Tromboelastometría, ROTEM®). La utilización profiláctica (Ac Tranexámico) se ha mostrado una medida eficaz y segura en la disminución del consumo de concentrados de hemafíes. No obstante, deben de tenerse en cuenta aquellos posibles estados de hipercoagulabilidad (historial previo de eventos trombóticos, Budd-Chiari, CBP, CE). La valoración de la firmeza del coagulo mediante técnicas de Tromboelastometría, puede ayudarnos a seleccionar aquellos pacientes que se pueden beneficiar de estos fármacos.

Utilización de pautas restrictivas de volumen. La utilización de grandes volúmenes de líquidos (cristaloides, coloides) para corregir las alteraciones hemodinámicas puede empeorar la hemostasia y la coagulación debido a un fenómeno de hemodilución y a una mayor congestión venosa que predispone a un mayor sangrado en enfermos con hipertensión portal. Por tanto, es aconsejable la utilización aminas vasoactivas (Noradrenalina, Fenilefrina,) para mantener la estabilidad hemodinámica y mantener una PVC alrededor de 8 - 10 mm Hg.

Varios estudios han demostrado una clara asociación entre la transfusión de hemafíes y la supervivencia en el trasplante hepático, y también respecto de la transfusión de plasma y plaquetas. En el momento actual no hay un consenso claro en cuanto a los niveles umbrales para la transfusión de los distintos componentes.

CONDUCTA TRANSFUSIONAL: Ante aviso de trasplante hepático, el médico responsable contactará con el Centro Regional de Transfusión Sanguínea (CTRS) para comprobar las existencias de sangre y hemoderivados compatibles, una

vez confirmado el TH se procederá al traslado al Servicio de Transfusión del número suficiente de hemoderivados para comenzar el TH, que queda establecido en:

- 15 U. de concentrado de hematíes (CH)
- 2 U. de concentrados de plaquetas (PQ Pool)
- 3000 cc de plasma fresco congelado (PFC)

El resto de hemoderivados permanecerán en el CTRS hasta que las necesidades transfusionales obliguen a su traslado al hospital. En el Servicio de transfusión se dispondrá de 2 gramos de fibrinógeno humano (Haemocompletan P).

En la fase pretrasplante, el facultativo responsable del paciente (Digestivo o U.C.I.) solicitará analítica (Hematimetría, estudio de coagulación y Bioquímica) y cursará petición de transfusión, según protocolo del hospital (utilizando pulsera transfusional y, como muestra, un tubo de sangre con EDTA, correctamente identificado). En el Servicio de Transfusión se realizará tipaje de grupo, Rh y escrutinio de anticuerpos irregulares. Si es negativo el escrutinio, se procederá a la comprobación de grupo de las unidades reservadas para transfundir al paciente. En caso de ser positivo el escrutinio de anticuerpos irregulares, se identificará el anticuerpo y buscaremos unidades compatibles realizando finalmente prueba cruzada. Se solicitará también un tubo de sangre anticoagulada con EDTA del donante, para comprobación del grupo sanguíneo y detección de anticuerpos irregulares.

El primer envío a quirófano será de 5 unidades de C. de hematíes. A partir de ahí se llevarán los hemoderivados a quirófano según las necesidades transfusionales del paciente. La transfusión de productos sanguíneos se regirá por las normas habituales de compatibilidad ABO y en ausencia de aloinmunización previa, la compatibilidad Rh (D), sólo se tendrá en cuenta en pacientes jóvenes del sexo femenino.

MONITORIZACIÓN DE LA HEMOSTASIA: Antes de la inducción a la anestesia y a lo largo de toda la intervención se realizarán las siguientes determinaciones: Hemograma, T. de Protrombina (TP), T. Parcial de Tromboplastina activado (TPTa), T. de Trombina (TT), Concentración de Fibrinógeno (C.F), Dosificación de Factor

V y Dímero-D. Si en el estudio previo de hemostasia se detectan signos de fibrinólisis (elevación del Dímero-D y/o descenso de fibrinógeno) o sea previsible un sangrado abundante durante la hepatectomía (ej. Cirugía abdominal previa), se valorará la administración de antifibrinolíticos al inicio de la intervención.

Durante la intervención el hematólogo estará en contacto constante con los anestesiólogos para realizar los estudios de hematimetría y hemostasia que sean necesarios, suministrar los productos sanguíneos de reposición y administrar las medicaciones correctoras de los trastornos de la coagulación que se presenten. Se realizarán controles de hematimetría y hemostasia durante cada fase (hepatectomía, anhepática y neohepática) del trasplante y siempre que surjan complicaciones hemorrágicas, ampliando los estudios necesarios para detectar presencia de heparina y activación de la fibrinólisis fundamentalmente tras la reperfusión del hígado

TRATAMIENTO INTRAOPERATORIO CON HEMODERIVADOS

Concentrados de hemafíes: Se indicará transfusión cuando el hematocrito sea inferior al 24%. El Banco de sangre intercalará unidades de sangre con un período de conservación inferior a 10 días.

Plasma fresco congelado, Plaquetas y/o Fibrinógeno: En el momento actual no hay un consenso claro en cuanto a los niveles umbrales para la transfusión de los distintos componentes (plasma, plaquetas) durante el trasplante. Los umbrales clásicamente utilizados varían con el método de monitorización de la hemostasia utilizado (Tests Convencionales, Tromboelastometría). No obstante, la transfusión de plasma y plaquetas no deberá hacerse con fines “preventivos”, es preferible una postura de “esperar y ver” el sangrado quirúrgico y administrarlos como terapia de “rescate”.

PFC: Se indicará la administración de 1 bolsa de PFC (4 UI, aprox. 600 ml), si el TP es inferior al 30% y/o el TPTA está alargado junto a la presencia de sangrado en el campo quirúrgico

Fibrinógeno: Si la concentración de fibrinógeno está entre 50-100 mg/dl se administrará 500 ml de PFC. Si el paciente está hipervolémico o bien el fibrinógeno es inferior a 50 mg/dl la reposición se hará con Fibrinógeno.

Plaquetas: Se administrará 1 UI/10 Kg (1 pool) de peso si están por debajo de 30-35.000/ml, o si la existencia de sangrado quirúrgico sugiere un trastorno del funcionamiento plaquetario.

Antifibrinolíticos: Se administrarán ante sospecha de fibrinólisis primaria: Von Kaulla acertado, DD elevados (> 1000), fibrinógeno disminuido (50-100 mg/dl), sangrado en sabana. Se utilizará de elección el Ácido Tranexámico (10 mg/kg/h). No se utilizará de forma profiláctica en aquellas patologías que presentan tendencia a la hipercoagulabilidad (S. Bud Chiari, CPB, CEP).

Sulfato de protamina: en caso de Efecto Heparina. Cuando aparece suele ser autolimitado y sin repercusiones hemorrágicas atribuibles a en solitario. Sólo se valorará su administración (50 mg IV) tras la reperfusión del injerto y cuando se demuestre la presencia de efecto heparina (TT alargado con TR normal) y exista sangrado activo.

Factor VIIa (rFVIIa-Novoseven®): rFVIIa: Bolo de 80-120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ que puede repetirse cada 2 - 3 h. Considerar su utilización como medicación de rescate en situaciones de hemorragia incontrolable con tratamiento convencional.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS:

Código del Paciente			
Fecha de THO			
Edad			
Sexo (M/F)			
Peso (kg)			
Talla (cm)			
IMC			
Duración Cirugía			
Duración Anhepática			
Isquemia Fría			
Isquemia Caliente			
Isquemia Total			
Anestesiólogo			
Cirujano Principal			
		Si	NO
Antecedentes Personales	VIH		
	EPOC		
	HTA		
	DM		
	C.Isquémica		
	Cirugía abdominal >		
	Etanol.		
	VHC		
	VHB		
	Criptogenética		
	VHB + Etanol		
	VHC + Etanol		
	VHB+Etanol+VHC		
HTP moderada-severa.			
Hepatocarcinoma			
Complicaciones cirrosis	E. Hepática		
	SHR		
	HDA		
	Ascitis II-III		
	HT porto-pulmonar		
Empleo de Recuperador de sangre			
Empleo de Fibrinógeno			
Empleo de Acido Tranexámico			
Empleo de Vasopresores.			

Tiempos		Basal	Fase I	Fase II	Reperf.	Fase III
HEMOGRAMA						
Hemoglobina	gr/dl					
Hematocrito	%					
COAGULACIÓN						
Plaquetas	*10					
INR						
TPTA	s					
T.Trombina	s					
Fibrinógeno	g/dl					
PDF (Dímero D)						
Factor V	%					
BIOQUÍMICA						
Creatinina	mg/dl					
Albúmina	gr/dl					
Ca ²⁺	mEq					
pH						
PVC	mmHg					
PAM	mmHg					
IC						
SVmixta O2	%					
TEMPERATURA	°C					

APORTES	Volumen	Balance
PlasmaLyte A/ SSF		
Albumina 5%		
Plasma FC		
Sangre Banco		
Sangre Recup.		
Plaquetas		
Suero Lavado		
TOTAL		
PERDIDAS	Volumen	Balance
Ayuno		
Insensibles (10ml/kg/h)		
Ascitis		
Diuresis		
SNG		
Sangrado Recup.		
Aspirador		
Compresas		
BALANCE TOTAL		
SANGRADO ESTIMADO		

Estancia Hospitalaria			
Estancia UCI			
		Si	No
Mortalidad < 6 meses.			
Sangrado P.O			
Reintervención por sangrado			
Transfusión P.O	C.hematies		
	PFC		
	C.Plaquetas		
Complicaciones Cardiorespiratorias y renales.	VM > 24 h		
	SDRA		
	Sobrecarga		
	Disfunción renal		
	Hemofiltración		
Infecciones P.O	Respiratorias		
	ITU		
	Intrabdominal		
	Bacteriemia		
	Sepsis		
Fallo del Injerto	Disfunción hepática precoz		
	Fallo primario		
	Rechazo agudo		
	Retrasplante de causa no quirúrgica.		

CONSENTIMIENTO INFORMADO QUIRÚRGICO:

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

El trasplante hepático es una operación que consiste en extraer un hígado enfermo y sustituirlo por un hígado sano. Este hígado sano se ha obtenido bien de un donante fallecido o bien es una parte del hígado de un donante vivo (habitualmente familiar o conocido por el enfermo). Sirve para el tratamiento de pacientes que tienen una enfermedad hepática terminal, irreversible y sin curación por otros tratamientos.

CÓMO SE REALIZA:

Usted está incluido en la lista de candidatos a trasplante hepático de este Hospital. Cuando aparezca un hígado de un donante de su mismo grupo sanguíneo, el equipo de trasplante contactará con Usted por teléfono para que ingrese de modo urgente en el Hospital. Se le realizará algunas preguntas importantes como si tiene Usted fiebre, alguna infección reciente o si ha sido ingresado recientemente. Al ingresar se le harán unas últimas pruebas urgentes (análisis de sangre, radiografías de tórax o electrocardiograma) antes del trasplante.

Todo debe hacerse rápidamente, ya que el hígado no puede aguantar fuera de un cuerpo humano más allá de algunas horas.

El trasplante hepático se realiza con anestesia general. El Servicio de Anestesia le informará del procedimiento a seguir. Es preciso que a partir de que se le llame para venir a trasplantarse, permanezca en dieta absoluta. No importa si acaba Usted de comer, pero no debe, a partir de entonces, tomar alimentos ni líquidos. La operación del trasplante dura entre 4 y 8 horas habitualmente, aunque podría alargarse.

El equipo de cirujanos preparará previamente el hígado que le van a trasplantar. Se le realizará una incisión en el abdomen, de lado a lado, para extraer su hígado enfermo y poner el sano en su lugar. Este hígado sano se le unirá con sus vasos sanguíneos y con sus conductos de bilis para que reciba sangre y realice sus funciones. Es posible que durante o después de la intervención sea necesario la utilización de sangre y/o productos derivados de la misma, se le informará de ello.

A veces, el hígado que los cirujanos extraen del donante para implantárselo tiene alguna lesión o defecto que lo hace inválido para su uso. En ese caso se tiene que suspender la operación. Si esto, desafortunadamente ocurriese, tendrá que seguir en la lista de espera sin perder su lugar ni su prioridad para una futura oportunidad.

En el postoperatorio es necesaria su estancia en la Unidad de Cuidados Críticos (UCI), así como el empleo de técnicas especiales para vigilar y mantener la circulación y la respiración durante y después de la intervención.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

La mayoría de las personas que se trasplantan permanecen en torno a 5 días en la UCI. Aquí terminará de despertar de la anestesia y se le retirará la intubación (el tubo por la boca que llevó el aire a sus pulmones durante la intervención). Posteriormente estará unos 15 días más en la planta de hospitalización de trasplantes. Si su situación clínica es delicada o aparecen complicaciones, estos períodos pueden prolongarse.

Normalmente podrá comer y beber a los 2-4 días después de la operación. En cuanto su situación clínica se lo permita y se sienta capaz, se le animará a levantarse de la cama, sentarse o andar, además de hacer ejercicios respiratorios. Es importante para evitar que se le formen coágulos en las piernas, tenga infecciones o acumulación de líquido en los pulmones.

Tras unos 15 a 25 días después de la operación es habitual que se le de alta del Hospital. Cuando sea dado de alta debería ser capaz de desarrollar actividades ligeras en casa. Sin embargo, tardará algunos meses antes de poder recuperar todas sus capacidades para hacer un trabajo activo.

A partir del trasplante tendrá que tomar de por vida una medicación para evitar que su sistema inmune (lo que llamamos comúnmente "nuestras defensas") rechace el nuevo hígado trasplantado. Esta medicación se denomina inmunosupresión. Estos fármacos protegerán al hígado, pero la disminución de las funciones de su sistema inmune puede hacerle más susceptible a las infecciones.

El equipo de profesionales que le han tratado le informará de las precauciones a observar después del trasplante y facilitará consejos sobre qué debe vigilar para detectar determinados problemas con antelación, como una posible infección.

Tendrá frecuentes revisiones en la consulta externa de Trasplante Hepático, para ver su evolución y cómo funciona su nuevo hígado. Es frecuente en las personas trasplantadas, el reingresar en alguna ocasión en los meses o años siguientes al trasplante. Estos ingresos son necesarios para hacerle alguna revisión particular o pruebas, como biopsias

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

La mayoría de las personas trasplantadas manifiestan que tienen más energía y mayor calidad de vida que antes del trasplante. Los síntomas como ictericia, picores, ascitis o inflamación de las piernas irán desapareciendo.

El trasplante hepático es un procedimiento que salva la vida. Después de un trasplante hepático el 60-70% de las personas trasplantadas seguirán vivas a los 10 años (expectativa de vida a los 10 años del 60-70%).

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

El trasplante de hígado es el único tratamiento exitoso para las enfermedades terminales e irreversibles del hígado. Sin embargo, para algunos de los síntomas que produce la enfermedad hepática como los picores, la ictericia, la ascitis, etc. hay otras opciones de tratamiento médico que pueden controlar estos síntomas durante algún tiempo. En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

Por favor, no obstante recuerde que la Unidad de Trasplantes ha sopesado su situación particular y ha considerado que los beneficios de realizarle un trasplante hepático son mayores que los riesgos.

LOS MÁS FRECUENTES:

- Complicaciones de la herida quirúrgica como infecciones, emisión de líquido por la herida o por los drenajes, etc. Se resuelven en la mayoría de los casos con medicinas y es infrecuente que se requieran re-operaciones.
- Efectos no deseables de la medicación inmunosupresora como infecciones, insuficiente funcionamiento de los riñones, elevación de la cifra de azúcar (diabetes), molestias digestivas o mayor facilidad para desarrollar un cáncer. Para reducir al máximo estos efectos secundarios el equipo médico ajustará la dosis de los fármacos que toma al mínimo indispensable, dependiendo de su situación física, y que le sean eficaces. Es muy importante que siga las indicaciones sobre cuándo y cómo tomar la medicación, con el fin de evitar el riesgo de que su nuevo hígado no funcione.

LOS MÁS GRAVES:

- Sangrado en el interior del abdomen o rotura de los conductos de la bilis o derrame interno de bilis. Podría ser necesaria la reintervención quirúrgica para solucionar estos problemas.
- Rechazo agudo del hígado: Una vez trasplantado, hay un riesgo del 25 % de que se produzca (25 de cada 100 personas trasplantadas) Para resolverlo es necesario administrar un tratamiento adicional con medicaciones más potentes. No esté preocupado por esto. La inmensa mayoría de los rechazos agudos se solucionan completamente.
- Rechazo crónico del hígado trasplantado: A largo plazo podría producirse un rechazo que no es posible controlarlo con el tratamiento médico y es necesario considerar otro trasplante hepático.
- Reparición de enfermedades hepáticas como las que le han llevado al trasplante. La mayoría tendrán tratamiento, pero algunas pueden dañar su hígado e incluso considerar el retrasplante hepático.
- Enfermedades transmitidas por el donante: Previamente al trasplante se hacen estudios para detectar en los donantes cualquier posible enfermedad que pudiese transmitir al receptor del hígado, como infecciones o tumores. Sin embargo es imposible garantizar esto por completo. Estos riesgos son extremadamente bajos y se estima que el riesgo de infección es tan bajo como el que se puede tener con una transfusión sanguínea.
- Fracaso hepático: Después del trasplante hay un riesgo del 2% (2 de cada 100 personas trasplantadas) de que el nuevo hígado no funcione y un riesgo del 4% (4 de cada 100 personas trasplantadas) de que se taponen los vasos sanguíneos que llevan y traen la sangre al hígado. Estas complicaciones hacen que el hígado fracase y sea necesario retrasplantar en un plazo corto de tiempo, de lo contrario, el paciente podría fallecer.
- Riesgo de fallecimiento: El trasplante de hígado es una intervención quirúrgica muy compleja, existiendo una posibilidad de hasta el 20% (20 de cada 100 personas trasplantadas) de fallecer durante el primer año postrasplante. Hay incluso un riesgo mínimo de fallecimiento en el quirófano durante la intervención quirúrgica.

LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Pueden existir situaciones que aumenten la frecuencia y gravedad de riesgos y complicaciones. Para ser valoradas debe informar a su médico de ellas. Es importante conocer sus posibles alergias a medicamentos, si tiene alteraciones de la coagulación de la sangre y las enfermedades que padezca. Comuníquese también los medicamentos que esté tomando.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

En cumplimiento de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre) ponemos en su conocimiento que la información ha sido incorporada para su tratamiento en un fichero automatizado. Asimismo se le informa que la recogida y tratamiento de dichos datos tiene como finalidad el estudio epidemiológico, científico y docente, respetando en todo momento su anonimato. Si lo desea, puede ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición previstos por la Ley.

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

SI NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

SI NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

SI NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

SI NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a _____ de _____ de _____

Consentimiento/Visto Bueno de:

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE

LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

2.4. RECHAZO DE LA INTERVENCION

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

Consentimiento/Visto Bueno de:

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE

LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, de _____ forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

Consentimiento/Visto Bueno de:

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE

LEGAL

Fdo.:

Fdo.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ANESTESIA GENERAL:

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA ANESTESIA GENERAL (Procedimiento de Trasplante hepático):

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER: EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

Consiste en administrarle medicamentos para poder operarle sin sufrir dolor.

En la anestesia general los medicamentos le dejan profundamente dormido, inconsciente.

CÓMO SE REALIZA:

Es muy importante que esté en ayunas antes de la intervención. La anestesia general se administra por vía intravenosa o por inhalación a través de una mascarilla. Es necesario ayudar a la respiración mediante un aparato que introduce el gas dentro de los pulmones a través de un tubo colocado en la garganta (ventilación mecánica).

Es necesario pinchar alguna otra vena o arteria para control de sus constantes o la administración de medicación, dependiendo de la agresividad de la intervención quirúrgica y/o de sus circunstancias personales (patología cardiovascular, neumológica, metabólica, etc.), la canalización de más de una

vena, un acceso venoso central y/o de una arteria (para el control continuo de su tensión arterial), así como la colocación de una sonda vesical y/o nasogástrica.

La intervención quirúrgica puede ocasionar pérdidas sanguíneas; si fuese necesario el/la anestesiólogo/a indicará una transfusión durante o después de la operación. La sangre procede de donantes sanos, aunque a veces puede utilizarse su propia sangre recogida por medio de aparatos recuperadores durante la intervención o en el postoperatorio inmediato. Recibirán la información clínica específica sobre las técnicas y los riesgos transfusionales si la transfusión estuviera indicada.

Deberá mantener cualquier medicación que esté tomando de manera habitual (por ejemplo, sus pastillas para la tensión), salvo que tras indicarle el tratamiento que usted sigue regularmente al/a la anestesiólogo/a, éste le recomiende otra cosa. El día de la cirugía puede tomarlas con un sorbo de agua (unas dos horas antes de la hora prevista de intervención), sin romper la norma anterior. Solamente debe interrumpir, bajo prescripción médica, aquellos medicamentos que afectan a la coagulación sanguínea u otro tipo de medicamentos, que evidentemente el/la anestesiólogo/a le habrá indicado en la visita de preanestesia. Si es usted fumador, debería intentar interrumpir su hábito cuanto más tiempo mejor, previo a la cirugía, ya que así disminuye el riesgo de complicaciones respiratorias.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

La anestesia general le dejará dormido de forma que no sentirá ni oír nada durante la operación. Una vez terminada la misma, se despertará gradualmente con cierta sensación de "resaca". En algunas intervenciones puede ser aconsejable prolongar el estado anestésico unas horas en una unidad de cuidados especiales (el caso del Trasplante Hepático). En todos los casos se le administrará un tratamiento para controlar el dolor y las molestias del postoperatorio, mediante analgésicos intravenosos o mediante técnicas especiales como la analgesia epidural o los bloqueos nerviosos.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

La anestesia nos permite hacer la operación sin que usted experimente dolor. Además, el/la médico anestesiólogo/a controlará sus constantes vitales para asegurar que todo discurre con normalidad. Ello facilitará que usted se recupere de la intervención más fácilmente.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención. Actualmente los riesgos de la anestesia son pocos, siendo una técnica bastante segura, con una mortalidad muy baja. Un riesgo común aunque infrecuente a todas las técnicas es la reacción alérgica a cualquier droga usada durante la anestesia o a sustancias empleadas durante la intervención, como el látex. Las pruebas de alergia previas no están exentas de riesgos y su resultado no descarta una reacción alérgica intraoperatoria.

LOS MÁS FRECUENTES:

Son trastornos habitualmente poco graves y pasajeros. En la anestesia general:

- Náuseas y vómitos durante el postoperatorio. Es más frecuentes en mujeres y en determinadas intervenciones.
- Dificultad para orinar en el postoperatorio.
- La necesidad de introducir un tubo en las vías aéreas puede dejar una sensación de dolor, sequedad y ronquera. Algún diente podría resultar dañado.
- Algunos/as pacientes pueden tener mayores dificultades para recuperar la respiración después de la anestesia general, como las personas obesas o los enfermos pulmonares. Puede ocurrir el paso del contenido del estómago a las vías respiratorias en momentos puntuales de la anestesia. Este riesgo es potencialmente más grave. Ocurre más en la cirugía urgente si no es posible respetar los periodos de ayuno mínimo de seguridad. -En muy raras ocasiones se pueden dar cuadros de depresión, pesadillas y neurosis postanestésica.

- Otras complicaciones muy poco frecuentes pueden ser lesiones oculares, nerviosas, quemaduras cutáneas y electrocución por la utilización intraoperatoria de instrumentación eléctrica.

LOS MÁS GRAVES:

Suelen ser los menos frecuentes:

- La parada cardiaca imprevista, con resultado de muerte, coma o daño cerebral irreversible se produce de forma excepcional en pacientes sanos/as. El riesgo es mayor en pacientes con enfermedades cardiacas, edad avanzada y en la cirugía de urgencia. Reacciones adversas o tóxicas imprevistas a los medicamentos y anestésicos utilizados. Pueden producir descensos de la presión arterial, alteraciones del ritmo cardiaco, aumento de la temperatura corporal, problemas renales y coma.
- En la anestesia regional la punción accidental de una vena o arteria vecina a los nervios provoca hemorragias y hematomas. Esto, a su vez, pueden lesionar los propios nervios. Esta complicación es rara, pero potencialmente grave cuando se produce en la columna vertebral. Puede ser necesaria una operación en la espalda para descomprimir los nervios.
- En raras ocasiones, al realizar la canalización de una vena central o en anestesia regional, se puede producir un neumotórax.

LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

- Si es usted alérgico a los anestésicos o sospecha que puede serlo debe comunicarlo al/a la médico.
- Las infecciones respiratorias pueden obligar a posponer el procedimiento.
- La infección en la piel cercana a la zona donde se le pinchará contraindica la realización del tratamiento, por lo que debe ponerlo en conocimiento del/de la médico.

- También debe comunicar si toma usted anticoagulantes, padece arritmias cardíacas, o si ha tenido un infarto de miocardio reciente o un neumotórax. Estas situaciones podrían incrementar el riesgo.
- Antes de enfrentarse a una anestesia, es necesario que nos advierta de posibles alergias a medicamentos, alteraciones de la coagulación sanguínea, enfermedades de corazón y pulmón, existencia de prótesis, marcapasos, enfermedades recientes, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia que usted considere importante, y que crea deba saber el/la anestesiólogo/a.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

En _____ a _____ de _____ de _____

Consentimiento/Visto Bueno de:

EL/LA PACIENTE
LEGAL

EL/LA REPRESENTANTE

Fdo.:

Fdo.:

2.4. RECHAZO DE LA INTERVENCION

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

Consentimiento/Visto Bueno de:

EL/LA PACIENTE
LEGAL

EL/LA REPRESENTANTE

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

Consentimiento/Visto Bueno de:

EL/LA PACIENTE
LEGAL

EL/LA REPRESENTANTE

Fdo.:

Fdo.:

ARTICULOS PUBLICADOS:

JM Pérez-Moreno, JF Rodríguez- Staff, G Pérez-Villarejo, J Yebes, J Carmona. Transfusion Requirements and Predictors during Liver Transplantation. Liver Transplantation 2011; 17 (Suppl 1):251.



2010 – 2011 ILTS Council

Executive Committee

President Chung Mau Lo, MD The University of Hong Kong Hong Kong, China	Secretary-Treasurer Richard B. Freeman, Jr., MD Dartmouth School of Medicine Lebanon, NH, USA
President-Elect Juan Carlos Garcia-Valdecasas, MD, PhD Hospital Clinic I Provincial Barcelona, Spain	Past President Michael A. E. Ramsay, MD Baylor University Medical Center Dallas, TX, USA
Councilors	
Patrizia A. Burra, MD, PhD University di Padova Padova, Italy	Elizabeth A. Pomfret, MD, PhD Lahcy Clinic Burlington, MA, USA
Paulo Chapchap, MD, PhD Hospital Sirio Libanes Sao Paolo, Brazil	Didier Samuel, MD, PhD Hospital Paul Brousse Villejuif, France
John R. Klinck, MD Addenbrookes Hospital London, United Kingdom	Randolph H. Steadman, MD University of California, Los Angeles Los Angeles, CA, USA
John R. Lake, MD University of Minnesota Medical School Minneapolis, MN, USA	

Scope Committee

Ronald W. Busuttill, MD, PhD University of California, Los Angeles Los Angeles, CA, USA	Geoffrey McCaughan, MD, PhD Royal Prince Alfred Hospital Sydney, Australia
Timothy M. McCashland, MD University of Nebraska Medical Center Omaha, NE, USA	

Journal Editors

John R. Lake, MD University of Minnesota Medical School Minneapolis, MN, USA	John P. Roberts, MD University of California, San Francisco San Francisco, CA, USA
--	--

Committee Chairs

Education Committee Chair Michael R. Charlton, MD Mayo Clinic Rochester Rochester, MN, USA	Pediatric Committee Chair Sue V. McDiarmid, MD University of California, Los Angeles Los Angeles, CA, USA
Membership Chair Federico Villamil, MD Capital Federal Buenos Aires, Argentina	Basic Science Committee Chair Luc Van der Laan, PhD Erasmus Medical Center Rotterdam, The Netherlands
Vanguard Committee Chair Andrew M. Cameron, MD, PhD Johns Hopkins Medical Institute Baltimore, MD, USA	Website Committee Chair John Klinck, MD Addenbrookes Hospital Cambridge, United Kingdom

Discussion: Pontine demyelination is one of the worst neurologic complications of rapid correction of hyponatremia in patients of liver transplantation. Because of this, most transplantation centers postpone the liver transplantation in patients with sodium levels lower than 125 meq/liter. It is advised to prevent rapid increase of sodium blood level by replacement of half saline instead of normal saline, using lower amounts of sodium bicarbonate and administration of bolus doses of furosemide.

Abstract# P-411

Transfusion Requirements and Predictors during Liver Transplantation. Juan Manuel Pérez-Moreno, Felipe Rodríguez-Staff, Gonzalo Pérez-Villarejo, Javier Yebe, Juan Carmona. *Anesthesiology, HRU Carlos Haya, Málaga, Spain*

OBJECTIVE

Orthotopic liver transplant (OLT) is a procedure with high perioperative risk. By studying the epidemiology of both donor and recipient, as well as those factors associated with the presence of a greater intra-operative bleeding, we provide a more comprehensive understanding of the liver transplant procedure that could be used to optimize the intra-operative management of these patients, and try to predict a high risk of bleeding situation.

MATERIAL AND METHODS

To identify the main factors involved in blood loss during liver transplantation we proposed a retrospective study based on medical records of patients undergoing liver transplantation in our department collected over the past 5 years. First a descriptive study to determine epidemiological characteristics and secondly a univariate and multivariate analysis to identify covariate factors that influence a higher transfusion rate was performed.

RESULTS

Our data show an increased frequency of OLT in men than in women, in their late 50's and due to enolic and viral B and C cirrhosis. Intraoperative mortality in our population is very low, only one case. As for intraoperative complications, up to 97.7% of patients present surgical bleeding, 18.5% reperfusion syndrome, 20.2% coagulopathy and 15.6% fibrinolysis. Most of these complications were observed in patients transplanted for enolic and viral hepatopathy. The univariate and multivariate analysis of over 40 variables preoperative and intraoperative variables were considered. Variables such as a low initial INR and platelet count, high Child and Meld score and the non use of a cell-saver showed an increase in RBC requirements in the univariate analysis but were later discarded after a Multivariate analysis that determines that a low preoperative Hemoglobin (hb), high fresh frozen plasma (FFP) transfusion and the non use of TA were associated with an increased risk of transfusion of red blood cells (RBC).

CONCLUSIONS

In our study, from multiple preoperative variables, initial Hb figures are associated with an increased risk of RBC transfusion and as for intraoperative transfusion risk factors, an aggressive correction of coagulation disorders with FFP negatively influences in increased RBC transfusion whereas TA is associated with a significant reduction of RBC requirements during OLT, without additional risk of thrombotic complications.

Abstract# P-412

Pulmonary Hypertension. Our Practice in the Intraoperative Management. Jose Maria Morales-de los Santos, Felipe Rodríguez-Staff, Juan Manuel Pérez-Moreno, Javier Yebe, Gonzalo Pérez, Blanca Merino, Alicia Jiménez, M. Mar Macías, J.L. Mulero, Juan Carmona. *Anesthesiology, Regional University Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain*

Introduction:

Portopulmonary hypertension (PPH) is defined as a pulmonary hypertension that develops in the context of portal hypertension and is a serious complication of liver disease. The diagnosis of portopulmonary hypertension is based on hemodynamic criteria:

Mean pulmonary artery pressure: -MPAP > 25 mmHg at rest, pulmonary vascular resistance -PVR > 240 dynes/cm² and pulmonary artery occlusion pressure -PAOP < 15mmHg or transpulmonary gradient -TPG > 12.

Objectives and methods:

We describe the cases of 3 male patients aged between 54 and 60 with enolic cirrhosis, esophageal varices, varying degrees of hepatic encephalopathy, PPH and MELD score between 13-19. One patient presented COPD and in another patient a liver transplantation had been attempted 5 months earlier but rejected intraoperatively due to PPH with mean PAP > 40, preoxygenation treatment with sildenafil (50-100 mg/day). At the start of surgery our patients presented MPAP 35-59 and PVR 211-285. All patients had acceptable cardiac function.

Results. Inhaled iloprost was initiated during the anhepatic phase in all cases. Two patients required 100 mcg divided in two doses separated by 90 minutes. After inhalation of iloprost MPAP values below 23 mm Hg were obtained prior to reperfusion. The third patient required a maximum of 150 mcg iloprost in 3 doses, achieving values of MPAP 31 mm Hg. PVR also descended. Two Patients required Dobutamine before reperfusion.

Conclusions:

In general, when MPAP > 45 mortality is around 90% if MPAP < 50 this increases to around 99%. When MPAP > 35, vasodilating (VSD) treatment is recommended, there is a 35-50% of perioperative mortality in patients who receive treatment and maintain MPAP of 35-45 after treatment.

Iloprost is a prostanoid that causes pulmonary VSD, reduces MPAP and increases cardiac output and frequency. It may be administered intravenously, inhaled or oral. The inhalational route has the theoretical advantage of selectively reaching the pulmonary circulation, requiring lower doses of prostanoid but with a short duration that requires frequent inhalations.

Intraoperative treatment with iloprost improved MPAP before surgery was initiated. Reperfusion was performed with a MPAP of 23 mmHg in two cases without reperfusion syndrome or postoperative complications.

Abstract# P-413

Determinants of Post Operative Hemoglobin Following Liver Transplant. Abba C. Zubair, Klaus Torp, Gretchen Johns, Prith Peiris, Tim S. Shine, Darrin L. Willingham, Justin Nguyen, *Transfusion Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA; Anesthesiology, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA; Transplant, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA*

Introduction: Post-operative hemoglobin (post-H) can be used to assess control of bleeding during orthotopic liver transplant (OLT). The aim of the study was to assess if pre-operative hemoglobin, surgeon or intra-operative blood transfusion correlated with post-H after OLT.

Method: Retrospective chart review of 237 OLTs (87% first liver transplants, 13% re-dos, 75 females, 162 males, median age 55) during 2005

Results: Correlation of pre-operative hemoglobin or intra-operative blood product transfusions with post-H showed no statistical significance. Our evaluation shows a statistically significant correlation between the surgeon and post-H. Further analysis showed the longer the procedure, the higher the post-H (Table 1). To assess if the observed post-H difference among surgeons could be explained by red blood cell (RBC) transfusions, we evaluated the number of RBC units transfused per case and found a statistically significant difference in the number of RBC units transfused per case among the surgeons. This difference did not exactly correlate with the median duration of surgery as the surgeons with shortest and longest median duration of surgery had the same median number of RBC units per case. However, the two surgeons (A and F) with longest median duration of surgery had widest range of RBC units transfused per case and the highest post-H.

Summary: The surgeon and duration of surgery were significant predictors of post-H. Further studies will be needed to assess the impact of these findings on OLT outcome.

Table 1 Association of post-H after OLT with surgeon, duration of surgery and RBC transfusions

Surgeon	N	Duration of surgery (minutes, median (range))	RBC Units Transfused/case (Median (range))	Post-H Median (range)
A	29	370 (279-720)	110 (3-103)	10.3 (6-13.8)
B	188	225 (146-526)	71 (0-43)	9.9 (6-12.4)
C	37	219 (81-350)	77 (0-46)	10.2 (7-13.1)
D	139	186 (142-374)	83 (3-24)	9.5 (7.8-12.9)
E	53	187 (120-518)	86 (0-24)	9.5 (6.4-16.2)
F	54	304 (240-712)	91 (0-85)	11.0 (8.6-13.8)
K-Wallis test (p)		< 0.001	0.025	0.005

Abstract# P-414

Controlled Hypotension with Remifentanyl, Nitroglycerine, and Esmolol on Blood Loss during Living Donor Hepatectomy. Sibel Aslan, Aytaç Yücel, Huseyin I. Toprak, Ender Gedik, Elif Koc, Mehmet O. Ersoy. *Departments of Anesthesiology, University of Inönü, Malatya, Turkey*

In this study, our main goal is comparison of cases including different pharmacologic agents for application of controlled hypotension (CH). We retrospectively scanned files of the 78 patient aged between 18-60 years. Although, there was no difference between anesthesia induction and maintenance, three different pharmacologic agents as remifentanyl, nitroglycerin and esmolol for CH had been used. The patients' demographics as gender, age, height, body weight, body mass index, ASA physical status, and perioperative data as total anesthesia time, total surgery time, extubation,

Abstract# P-411

Transfusion Requirements and Predictors during Liver Transplantation.

Juan Manuel Pérez-Moreno, Felipe Rodríguez-Staff, Gonzalo Pérez-Villarejo, Javier Yebes, Juan Carmona.
Anesthesiology, HRU Carlos Haya, Málaga, Spain

OBJECTIVE

Orthotopic Liver transplant (OLT) is a procedure with high perioperative risk. By studying the epidemiology of both donor and recipient, as well as those factors associated with the presence of a greater intra-operative bleeding, we provide a more comprehensive understanding of the liver transplant procedure that could be used to optimize the intra-operative management of these patients, and try to predict a high risk of bleeding situation.

MATERIAL AND METHODS

To identify the main factors involved in blood loss during liver transplantation we proposed a retrospective study based on medical records of patients undergoing liver transplantation in our department collected over the past 5 years. First a descriptive study to determine epidemiological characteristics and secondly a univariate and multivariate analysis to identify covariate factors that influence a higher transfusion rate was performed.

RESULTS

Our data show an increased frequency of OLT in men than in women, in their late 50's and due to enolic and viral B and C cirrhosis. Intraoperative mortality in our population is very low, only one case. As for intraoperative complications, up to 97.7% of patients present surgical bleeding, 18.5% reperfusion syndrome, 20.2% coagulopathy and 15.6 % fibrinolysis. Most of these complications were observed in patients transplanted for enolic and viral hepatopathy. The univariate and multivariate analysis of over 40 variables preoperative and intraoperative variables were considered. Variables such as a low initial INR and platelet count, high Child and Meld score and the non use of a cell-saver showed an increase in RBC requirements in the univariate analysis but were later discarded after a Multivariant analysis that determines that a low preoperative Hemoglobin (hb), high fresh frozen plasma (FFP) transfusion and the non use of TA were associated with an increased risk of transfusion of red blood cells (RBC).

CONCLUSIONS

In our study, from multiple preoperative variables, initial Hb figures are associated with an increased risk of RBC transfusion and as for intraoperative transfusion risk factors, an aggressive correction of coagulation disorders with FFP negatively influences in increased RBC transfusion whereas TA is associated with a significant reduction of RBC requirements during OLT, without additional risk of thrombotic complications.

