



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Evaluación del Impacto en la Transfusión de Hemoderivados tras la Implementación de la Tromboelastometría Rotacional en Pacientes Tratados con Trasplante Hepático

D. Jose Antonio García López

2020



EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN LA TRANSFUSIÓN DE
HEMODERIVADOS TRAS LA IMPLEMENTACIÓN DE LA
TROMBOELASTOMETRÍA ROTACIONAL EN PACIENTES
TRATADOS CON TRASPLANTE HEPÁTICO.

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Presentada por:

Jose Antonio García López.

Dirigida por:

Dr. D. Francisco Acosta Villegas.

Dr. D. Carlos García Palenciano.

UNIVERSIDAD DE MURCIA.

Murcia, 2020.

AGRADECIMIENTOS.

Al **Dr. Acosta**, por darme la oportunidad de crecer como anestesiólogo y confiar en mí para recoger el testigo de los grandes maestros que iniciaron el apasionante viaje del trasplante hepático en la Región de Murcia.

Al **Dr. García Palenciano**, por su cercanía y ejemplo de rigor científico y capacidad de liderazgo. No imagino mejor capitán para este barco.

Al **Dr. Robles**, por todas las horas de vuelo a su lado, las cuales me han permitido crecer como profesional. Que gran suerte la mía de tenerte "al otro lado" en los momentos difíciles.

Al **Dr. Carrillo**, por su ayuda desinteresada con la parte más tediosa de esta tesis y siempre dispuesto a recibirme con su mejor sonrisa.

A todo el **equipo de trasplante hepático** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por las interminables horas pasadas juntos en quirófano. Gracias por hacer más llevadero este duro trabajo, tanto en los buenos como en los malos momentos.

A mis padres, **Salvador y Antonia**, porque si soy médico es gracias a vosotros y vuestro sacrificio. No podía tener mejores padres. A mi hermana **Nieves**, por su ejemplo de lucha, superación y resiliencia.

A **María Luisa**. Esta tesis es gracias a ti, y sobretodo a ti. Si veo el vaso medio lleno es porque tú lo llenas. Gracias por ser el pilar que sostiene mi vida y hacer que cada día merezca la pena solo por estar a tu lado. Y gracias por nuestro hijo, **Luis**, finalmente sí que viene con una tesis bajo el brazo.

GLOSARIO.

AASLD	Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas.
ACO	Anticoagulante oral.
ADP	Adenosin difosfato.
AGA	Asociación Americana de Gastroenterología.
AINE	Anti-inflamatorios no esteroideos.
AP	Actividad de protrombina.
ATX	Ácido tranexámico.
Br	Bilirrubina.
CBP	Colangitis biliar primaria.
CCP	Concentrado de complejo protrombínico.
CEP	Colangitis esclerosante primaria.
cFIB	Concentrado de fibrinógeno.
CH	Concentrado de hematíes.
CHC	Carcinoma hepatocelular.
CID	Coagulación intravascular diseminada.
CT	Tiempo de coagulación.
CTP	Child-Turcotte-Pugh
DAC	Donante en asistolia controlada.
DME	Donante en muerte encefálica.
ECMO	Oxigenación de membrana extracorpórea.

EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético.
EHL	Efecto "heparin like".
EHNA	Esteatosis hepática no alcohólica.
ELTR	Registro Europeo de Trasplante Hepático.
ESA	Sociedad Europea de Anestesiología.
FHA	Fallo hepático agudo.
FibP	Fibrinógeno plasmático.
FT	Factor tisular.
FvW	Factor de von Willebrand.
HAA	Hepatitis aguda alcohólica.
Hb	Hemoglobina.
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
HEA	Hidroxieltilalmidón.
HTA	Hipertensión arterial.
Hto	Hematocrito.
HTPo	Hipertensión portal.
IHAG	Insuficiencia hepática aguda grave.
IMC	Índice de masa corporal.
INCA	Red de información científica automatizada.
INR	Ratio internacional normalizado.
MCF	Máxima firmeza del coágulo.

OMS	Organización Mundial de la Salud.
ONT	Organización Nacional de Trasplantes.
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno.
PFC	Plasma fresco congelado.
PL	Plaquetas.
POC	Punto de cuidado.
pPL	Pool de plaquetas.
RETH	Registro Español de Trasplante Hepático.
ReTH	Retrasplante hepático.
ROTEM	Tromboelastometría rotacional.
SHR	Síndrome heparorrenal.
SMS	Servicio Murciano de Salud.
SPR	Síndrome postreperusión.
TACO	Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión.
TEG	Tromboelastografía.
TFPI	Factor inhibidor del factor tisular.
TH	Trasplante hepático.
THR	Trasplante hepatorrenal.
TIPS	Shunt portosistémico.
TP	Tiempo de protrombina.
tPA	Activador del plasminógeno tisular.

TPO	Trombopoyetina.
TRALI	Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión.
TT	Tiempo de trombina.
TTPa	Tiempo de trombina parcial activada.
TxA2	Tromboxano A2.
uPA	Activador del plasminógeno urokinasa.
VHB	Virus de la hepatitis B.
VHC	Virus de la hepatitis C.

ÍNDICE

ÍNDICE I

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. TRASPLANTE HEPÁTICO.....	3
1.1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	3
1.1.2. ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	4
1.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	6
1.2.1. CIRROSIS ETANÓLICA.....	7
1.2.2. CIRROSIS POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	8
1.2.3. CIRROSIS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	8
1.2.4. PATOLOGÍA TUMORAL.....	9
1.2.5. CIRROSIS BILIARES.....	10
1.2.6. FALLO HEPÁTICO AGUDO.....	10
1.2.7. OTRAS INDICACIONES.....	12
HEPATITIS AUTOINMUNE.....	12
POLIQUISTOSIS HEPÁTICA.....	12
HEMOCROMATOSIS.....	13
ENFERMEDAD DE WILSON.....	13
SÍNDROME DE BUDD-CHIARI.....	13
ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA.....	14
1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
1.5.1. CLASIFICACIÓN DE CHILD-TURCOTTE-PUCH.....	15
1.5.2. FÓRMULA MELD.....	16
1.4. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	18
1.5. SUPERVIVENCIA GENERAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	19
1.6. TIPO DE DONANTE.....	20
1.6.1. DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA.....	20

1.6.2. DONANTE EN ASISTOLIA CONTROLADA.	20
1.7. TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.	22
1.8. TÉCNICA ANESTÉSICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.	24
1.8.1. EVALUACIÓN PREOPERATORIA.	24
1.8.2. INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO ANESTÉSICO.	25
1.8.3. MANEJO HEMOSTÁTICO DURANTE EL TRASPLANTE HEPÁTICO.	26
1.9. HEMOSTASIA Y MODELOS DE COAGULACIÓN.	27
1.9.1. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA.	27
1.9.2. MODELO CLÁSICO DE LA COAGULACIÓN.	27
1.9.3. MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN.	28
1.9.3.1. FASE DE INICIACIÓN.	30
1.9.3.2. FASE DE AMPLIFICACIÓN.	30
1.9.3.3. FASE DE PROPAGACIÓN.	30
1.9.3.4. INHIBICIÓN DE LA COAGULACIÓN.	31
1.10. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN.	32
1.10.1. PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.	32
1.10.2. PRUEBAS VISCOELÁSTICAS DE LA COAGULACIÓN.	34
1.11. TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS EN EL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO.	40
1.11.1. HEMOSTASIA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.	40
1.11.1.1. ALTERACIONES PLAQUETARIAS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.	41
1.11.1.2. ALTERACIONES DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.	42
1.11.1.3. ALTERACIONES DEL FIBRINÓGENO Y FIBRINOLISIS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.	42
1.11.1.4. FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.	43
1.11.2. FACTORES QUE ALTERAN EL EQUILIBRIO HEMOSTÁTICO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.	43
1.11.3. HEMOSTASIA EN EL PACIENTE CON FALLO HEPÁTICO AGUDO.	44
1.11.4. INTERVENCIONES PARA PREVENIR O TRATAR EL SANGRADO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.	44
1.11.4.1. VITAMINA K.	45
1.11.4.2. POOL DE PLAQUETAS (pPL).	45
1.11.4.3. PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC).	46
1.11.4.4. CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP).	46

1.11.4.5. CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO (cFIB)	46
1.11.4.6. ANTIFIBRINOLÍTICOS	47
1.11.4.7. CONCENTRADO DE HEMATÍES (CH).....	48
1.11.4.8. OTRAS MEDIDAS.....	48
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	49
2.1. HIPÓTESIS.....	51
2.2. OBJETIVO PRINCIPAL.....	51
2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	52
3. MATERIAL Y MÉTODO.	53
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	55
3.2. MÉTODO.....	55
3.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	55
3.2.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.	55
3.2.3. PROTOCOLO QUIRÚRGICO.	56
3.2.4. PROTOCOLO ANESTÉSICO.....	57
3.2.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y MÉTODO ESTADÍSTICO.....	59
3.2.5.1. ANÁLISIS DE DATOS.	59
3.2.5.2. VARIABLES DE ESTUDIO.	59
3.2.5.3. MUESTRAS Y PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.....	62
3.2.5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	63
3.2.6. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO.....	64
3.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	65
4. RESULTADOS.	67
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE VARIABLES PREOPERATORIAS.....	69
4.1.1. SEXO, EDAD E IMC.....	69
4.1.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.....	69
4.1.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.....	70
4.1.4. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.....	71
4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	73

4.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.....	73
4.2.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.....	74
4.2.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	75
CONCENTRADO DE HEMATÍES.....	75
PLAQUETAS.....	76
PLASMA FRESCO CONGELADO.....	76
FIBRINÓGENO.....	76
TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS POR AÑO.....	77
4.2.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS VALORES DEL ROTEM.....	79
4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE GRUPOS: SinROTEM vs ROTEM.....	80
4.3.1. SEXO, EDAD E IMC.....	80
4.3.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.....	81
4.3.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.....	81
4.3.4. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.....	82
4.3.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO (SinROTEM vs ROTEM).....	83
4.3.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN (SinROTEM vs ROTEM).....	84
4.3.7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS (SinROTEM vs ROTEM).....	85
4.3.7.1. PRIMER ANÁLISIS.....	85
4.3.7.2. ANÁLISIS DEPURADO.....	89
4.3.7.3. ODDS RATIO Y RIESGO RELATIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS..	90
4.3.7.4. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS POR AÑO.....	91
4.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES PREOPERATORIAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	93
4.4.1. EDAD, SEXO E IMC.....	93
4.4.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.....	94
4.4.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.....	96
4.4.4. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.....	97
4.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	98
4.5.1. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	98

4.5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE TP, INR, TTPA Y AP (PRUEBAS CLÁSICAS DE LA COAGULACIÓN) EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	100
4.5.3. TRANSFUSIÓN CRUZADA DE HEMODERIVADOS.	102
4.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES TROMBOELASTOMÉTRICAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	103
4.6.1. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES.	103
4.6.2. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS.....	105
4.6.3. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO.....	107
4.6.4. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO.	109
4.7. ANÁLISIS DE CORRELACIONES.....	110
4.7.1. CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES AMPLITUDES DEL ROTEM.	110
4.7.2. CORRELACIÓN ENTRE ROTEM Y PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.	112
5. DISCUSIÓN.	115
5.1. ASPECTOS GENERALES.	117
5.2. VARIABLES PREOPERATORIAS.....	118
5.2.1. SEXO, EDAD E IMC.....	118
5.2.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.....	121
5.2.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.	123
5.2.3. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.	124
5.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	126
5.3.1. HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.	126
5.3.2. NIVELES DE LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.....	133
5.3.3. NIVELES DE LOS VALORES DEL ROTEM.....	134
5.4. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	135
5.4.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERVIADOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	135
5.4.2. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS EN NUESTRO ESTUDIO.....	135
5.4.3. PROBLEMAS DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.	139
5.4.4. DIFERENCIAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS ENTRE GRUPOS (SinROTEM vs ROTEM).....	143
5.4.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	155
5.4.3.1. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS.....	155
5.4.3.2. GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA (CTP Y MELD).....	157

5.4.3.3. ETIOLOGÍA Y TIPO DE TRASPLANTE.....	158
5.4.3.4. VARIABLES HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.	159
5.4.3.5. PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.	161
5.4.3.6. TRANSFUSIÓN CRUZADA DE HEMODERIVADOS.....	163
5.4.3.7. VALORES DEL ROTEM.....	164
5.5. CORRELACIÓN ENTRE ROTEM Y LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.....	166
6. CONCLUSIONES.	175
7. BIBLIOGRAFÍA.....	179
BIBLIOGRAFÍA.....	181

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. TRASPLANTE HEPÁTICO.

El trasplante hepático (TH) se considera, actualmente, el tratamiento de elección de numerosas hepatopatías, tanto agudas como crónicas, así como de ciertos tumores hepáticos, enfermedades congénitas hepáticas y enfermedades metabólicas de origen hepático.

1.1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Los primeros ensayos sobre trasplante hepático se remontan a la década de los 50, a cargo del estadounidense C.S. Welch, siendo el primero en describir el homotrasplante hepático auxiliar en perros, que consistía en la inserción de un hígado auxiliar en el espacio parietocólico sin alterar la anatomía del hígado nativo. Los resultados iniciales no tuvieron éxito pero supuso el primer paso para abrir una importante línea de investigación [1].

El primer TH realizado en humanos fue llevado a cabo por T. Starzl en 1963, en Denver (EE.UU.). Los primeros casos conllevaron el fallecimiento de los pacientes en el quirófano o en las primeras horas tras la cirugía, como consecuencia de la profusa hemorragia y los importantes trastornos hemodinámicos secundarios al procedimiento. En Europa, el primer TH fue llevado a cabo por Sir R.Y. Calne en 1968, en Cambridge (Inglaterra), con resultados iniciales igualmente pobres. Esta tasa de mortalidad se fue reduciendo conforme crecía la experiencia de los distintos equipos que comenzaban a experimentar con el TH en todo el mundo, aunque a finales de la década de los 70 la supervivencia no superaba el 30%. Fue en la década de los 80 cuando se produjo un salto importante en la mejora de la supervivencia postrasplante gracias a la llegada de la inmunosupresión, a la mejora en las técnicas de preservación de órganos y a la mejora en las técnicas quirúrgicas, alcanzando tasas de supervivencia superiores al 60%.

En 1983, la conferencia de consenso convocada por el National Institute of Health, en Washington (EE.UU), concluyó que el TH podía considerarse como una modalidad terapéutica válida para el tratamiento de las enfermedades hepáticas terminales, ya fueran agudas o crónicas. De esta forma, el TH deja de ser un procedimiento experimental convirtiéndose en una opción clínica más.

En España, son los doctores J.L. Margarit y E. Jaurrieta, del hospital de Bellvitge en Barcelona, quienes en 1984 realizan el primer TH a nivel nacional. La Región de Murcia debe el inicio del programa de trasplante hepático al Dr. Parrilla y su equipo que realizó el primer TH en 1988. Posteriormente, en 1989, nace la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) que rápidamente alcanza gran prestigio internacional, siendo su modelo de organización copiado y exportado a numerosos países.

1.1.2. ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Según datos del Registro Mundial de Trasplante, desarrollado por la ONT en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2], cada año se realizan en el mundo más de 26.000 TH, suponiendo la actividad de los equipos españoles el 4,5% de la actividad mundial. Esta cifra cobra especial relevancia cuando se compara con la población española, que representa el 0,7% de la población mundial. El TH en España ha tenido un crecimiento casi constante en los últimos 25 años, como muestra la Figura 1.

En 2017, el número total de TH fue de 1.247, alcanzando una tasa de 26,8 trasplantes por millón de habitantes, la máxima registrada a nivel internacional (datos internacionales de 2017) [2]. A nivel de hospitales, la Región de Murcia con un único centro de referencia, el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), se sitúa en el segundo puesto de TH por hospitales, detrás del hospital La Fe de Valencia (Tabla 1).

Figura 1. Actividad del trasplante hepático en España (1993-2017). Tomado de [2].

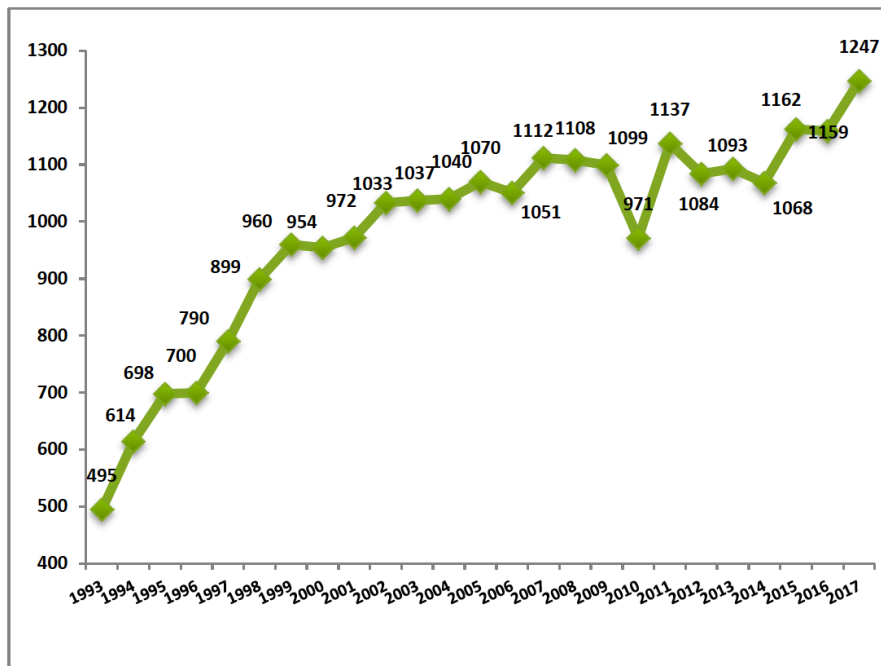


Tabla 1. Relación de trasplante hepáticos por Comunidades Autónomas y hospitales. Tomado de [2].

Relación de Trasplantes Hepáticos									
C.A.	Hospital	2014		2015		2016		2017	
		Total	(Inf)	Total	(Inf)	Total	(Inf)	Total	(Inf)
Andalucía	H. Reina Sofía. Córdoba	54	(6)	59	(8)	58	(10)	60	(7)
	H. Virgen del Rocío. Sevilla	68		69		59		67	
	H. Regional. Málaga	46		56		53		58	
	H. Virgen de las Nieves. Granada	37		24		25		38	
Aragón	H. Clínico Lozano Blesa . Zaragoza	33		33		34		31	
Asturias	H. Central. Oviedo	38		22		40	(1)	48	
Canarias	H. Ntra.Sra.de la Candelaria.Tenerife	44		33		51		45	
Cantabria	H. M. Valdecilla. Santander	18		27	(1)	25		27	
Castilla y León	H. Del Río Hortega. Valladolid	44		45		37		52	
Cataluña	H. Bellvitge. L'Hospitalet	53		55		49		56	
	H. Vall d'Hebrón Inf. Barcelona	14	(14)	13	(13)	16	(16)	10	(10)
	H. Vall d'Hebrón .Barcelona	29		26		35		36	
	H. Clínic i Provincial.Barcelona	67		67		67		58	
Com. Valenciana	H. La Fe. Valencia	74	(6)	101	(7)	96	(5)	100	(6)
	H. Gral de Alicante	33		42		39		43	
Extremadura	H. infanta Cristina. Badajoz	25		30		29		23	(1)
Galicia	H. Universitario de A Coruña	47	(1)	58		48		61	
	C.H. Universitario. Santiago	39		36		43	(1)	44	
Madrid	H. Doce de Octubre	68	(3)	60	(4)	51	(2)	60	(1)
	H. Ramón y Cajal	37		40		33		46	
	H. Gregorio Marañón	39		40		49		41	
	H. La Paz Infantil	22	(21)	34	(32)	24	(22)	24	(19)
	H. Puerta de Hierro	25		27		27		28	
Murcia	H.Virgen de la Arrixaca. Murcia	39		60		66		91	
Navarra	Clínica Univ. Navarra. Pamplona	19		24		18	(1)	25	
País Vasco	H. Cruces. Bilbao	56		81		87	(1)	75	
Total del Estado (Infantiles < 16 años)		1068	(51)	1162	(65)	1159	(59)	1247	(44)
Trasplantes Donante Vivo (Infantiles < 16 años) Incluidos en totales		21	(14)	30	(25)	28	(24)	17	(16)

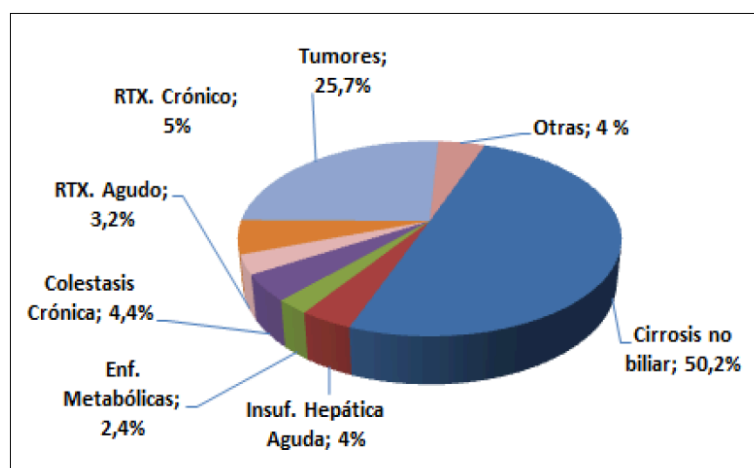
De los 2.183 donantes generados en España en 2017, 1.665 (76,3%) fueron aceptados como donantes hepáticos. La principal causa de no implante fue la presencia de hígado patológico, que supuso el 93% de los casos de no implantación. De los 1.247 TH realizados en 2017, la mayoría de los donantes fueron debidos a muerte encefálica (84,8%), con el accidente cerebro vascular como principal causa de muerte encefálica. De los 189 donantes no convencionales (15,2%) la mayoría fueron donantes en asistolia (166), superando con creces las cifras de años anteriores [2].

1.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El TH está indicado como tratamiento de los pacientes con enfermedades hepáticas en las que no son posibles otras medidas terapéuticas y en las que la supervivencia al año se estima menor de la esperada con el TH.

La indicación más frecuente de TH en adultos, en 2017, la constituye el conjunto formado por cirrosis no biliares (50,2%), donde se engloban las cirrosis de origen etanólico y vírico, seguida por la de origen tumoral (25,7%), trasplante (8,2%), cirrosis biliares (4,4%), insuficiencia hepática aguda (4%), enfermedades metabólicas (2,4%) y otras (4%) (Figura 2).

Figura 2. Indicaciones del trasplante hepático en adultos en España (2017). Tomado de [2].



1.2.1. CIRROSIS ETANÓLICA.

El término cirrosis fue acuñado por R. Laennec ya en el siglo XIX [3]. Actualmente se define como la muerte de los hepatocitos, ya sea por necrosis o apoptosis. Sus causas pueden ser múltiples, entre ellas encontramos daño hepatocelular por alcohol, virus, isquemia vascular o toxicidad farmacológica. El resultado de este daño hepático se traduce en la aparición de fibrosis, pérdida de la función hepática e incremento de la resistencia al flujo sanguíneo hepático, que suele derivar en la aparición de hipertensión portal (HTPo) [4].

La cirrosis etanólica constituye la causa más frecuente de cirrosis y la indicación más frecuente de TH en España. Actualmente no existe un consenso sobre la duración mínima de abstinencia de alcohol previa al TH. En la mayoría de los casos, parece claro que cuanto mayor sea el periodo de abstinencia (> 6 meses) mayor será la recuperación de la función hepática previa al TH, sin embargo, existen pacientes en los que a pesar de una adecuada abstinencia no se consigue ninguna mejoría clínica significativa. La imposición estricta de la regla de una abstinencia mínima de 6 meses puede retrasar de forma innecesaria la inclusión en lista de espera [5]. Por ello, las recomendaciones más recientes sitúan el periodo de abstinencia mínimo en > 3 meses [6]. Una excepción donde la abstinencia no se contempla a la hora de indicar un TH la constituye la hepatitis aguda alcohólica (HAA), en la que no podemos esperar un mínimo de tiempo de abstinencia por la gravedad de la enfermedad.

La supervivencia tras el TH se estima en el 70% a los 5 años [7]. El riesgo de recidiva alcohólica se sitúa entre el 20 y el 50% de los casos, dependiendo de los criterios de recidiva empleados, y suele ser infrecuente que dicha recidiva conduzca a la pérdida del injerto [8, 9].

1.2.2. CIRROSIS POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) convierte en portador crónico a toda persona infectada, pudiendo desarrollar cirrosis en el 20% de los casos. La evolución de la enfermedad suele ser lenta en la mayoría de los casos, pudiendo transcurrir 30 años entre la infección inicial y la aparición de la cirrosis [10]. La supervivencia se sitúa alrededor del 80% a los 10 años para pacientes con cirrosis compensada y del 50% a los 5 años para aquellos con enfermedad descompensada [11].

La cirrosis por VHC constituye, junto con a la cirrosis etanólica, la indicación más frecuente de TH en España. La infección por VHC persiste tras el TH en la práctica totalidad de los casos, evolucionando a una nueva cirrosis en el 25% a los 5 años [12]. Actualmente, no existe ninguna terapia capaz de evitar o tratar de forma eficaz la reinfección por el VHC, aunque los nuevos fármacos antivirales están obteniendo resultados esperanzadores.

1.2.3. CIRROSIS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B.

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es muy variable de unos pacientes a otros y está relacionada con el nivel de daño histológico y la presencia de replicación viral activa, donde la enfermedad una hepática descompensada y replicación viral activa asocian menor supervivencia. Esta supervivencia varía desde el 97% a los 5 años para pacientes con enfermedad compensada y antígeno HBeAg negativo hasta el 14% a los 5 años en pacientes con cirrosis descompensada [13].

Hasta hace unos años, los resultados tras el TH en los casos de cirrosis por VHB conllevaban una alta tasa de recidiva de la infección con una evolución rápidamente progresiva hacia una nueva cirrosis en periodos cortos de tiempo (1-2 años), estando el riesgo de recidiva de la infección relacionado con la carga viral en el momento del

TH [9]. La aparición de fármacos cada vez más eficaces en la profilaxis y el tratamiento de la reinfección por VHB ha conseguido que la indicación de TH en estos casos esté totalmente aceptada. La administración de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B proporciona una protección eficaz frente a la reinfección del injerto postrasplante [14].

1.2.4. PATOLOGÍA TUMORAL.

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye el tumor hepático maligno más frecuente y en muchas ocasiones se encuentra asociado a enfermedad hepática crónica, como cirrosis por VHB, VHC o hemocromatosis. La supervivencia dependerá del estadiaje tumoral y grado de enfermedad hepática en el momento del diagnóstico, pudiendo ser del 10% a los 4 meses y del 1% a los 2 años en los pacientes con CHC sintomáticos no tratados. La aparición de CHC en pacientes con enfermedad hepática adelanta su inclusión en lista de espera y acelera la posibilidad de TH. Los mejores resultados postrasplante se obtienen al aplicar los criterios de Milán: un nódulo tumoral único y menor de 5 cm de diámetro, o menos de 3 nódulos con un diámetro máximo de 3 cm. En estos casos la supervivencia del TH es similar a la del resto de los pacientes cirróticos sin CHC (75% a los 5 años) con una tasa de recidiva tumoral que se sitúa alrededor del 10% [15, 16]. Posteriormente se han desarrollado otros criterios que contemplan el TH en casos en los que existen mayor número de nódulos y más grandes, obteniendo buenos resultados postrasplante.

El colangiocarcinoma constituye una indicación poco frecuente de TH, debido a los pobres resultados obtenidos hasta hoy, con tasas de supervivencia del 25% a los 5 años y elevadas tasas de recidiva tumoral postrasplante [17, 18].

Clásicamente, el TH no ha sido considerado como una opción terapéutica en caso de metástasis hepáticas. A pesar de ello, algunos centros han obtenido buenos resultados en casos seleccionados y terapias neo adyuvantes (quimio y radioterapia) en los casos de metástasis de tumores neuroendocrinos [19]. Los pacientes con

metástasis de cáncer colorrectal deben ser evaluados de forma muy concreta y son necesarios nuevos estudios para recomendar el TH como opción terapéutica [20].

1.2.5. CIRROSIS BILIARES.

La cirrosis biliar primaria (CBP) se caracteriza por la inflamación de los conductos biliares intrahepáticos de etiología desconocida. Con el tiempo evoluciona a una colestasis crónica por la imposibilidad de evacuar la bilis que termina produciendo cirrosis hepática. Se acompaña de los signos y síntomas típicos de las colestasis (prurito, ictericia, xantomas y esteatorrea) y es frecuente la asociación con HTPo. Las colestasis sintomáticas suelen evolucionar de manera lenta, siendo las de peor pronóstico aquellas con bilirrubina (Br) elevada (> 6 mg/dL). La supervivencia tras el TH oscila entre el 85-90% en el primer año y el 70-80% a los 5 años [21].

La colangitis esclerosante primaria (CEP) se asocia al desarrollo de fenómenos inflamatorios en el sistema biliar, tanto intra como extrahepático, con la consiguiente estenosis del sistema ductal y evolución a cirrosis biliar. Constituye una causa poco frecuente de TH en España, aunque con una tasa de supervivencia del 80% a los 5 años [22].

1.2.6. FALLO HEPÁTICO AGUDO.

No existe una definición específica del concepto de fallo hepático agudo (FHA). La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) lo define como aquella afección hepática en la que se combinan: un INR \geq 1,5, encefalopatía hepática, ausencia de antecedentes de enfermedad hepática previa y aparición de los síntomas en menos de 26 semanas [23, 24]. La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome de inicio rápido y progresivo que conlleva al fracaso de la función hepática, manifestado por encefalopatía y coagulopatía severas.

Su etiología es muy diversa y abarca multitud de entidades, siendo las más frecuentes en nuestro país las relacionadas con el VHB y las reacciones a fármacos. Entre las posibles etiologías encontramos:

- **Virus.** Cualquier virus de la hepatitis (A, B, C, D y E) puede cursar como una IHAG, ya sea de novo o reagudizando una infección crónica latente. Otros virus que pueden desarrollar una IAHG son citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, parvovirus, virus de la varicela o herpes Zoster.
- **Fármacos.** Paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antibióticos, antiepilépticos, antihipertensivos, suplementos de hierbas medicinales, anestésicos (halotano) y otros.
- **Enfermedades del embarazo.** Síndrome de HELLP, esteatosis hepática aguda del embarazo, ruptura hepática aguda.
- **Hepatitis isquémicas.** Hipotensión sistémica mantenida, síndrome de Budd-Chiari, trombosis de la arteria hepática, hepatopatía congestiva.
- **Causas genética.** Enfermedad de Wilson, galactosemia, intolerancia a la fructosa hereditaria, hemocromatosis, déficit de α_1 -antitripsina o tirosinemia.
- **Causa reversible.** Hepatitis autoinmune, infecciones.
- **Otras.** Intoxicación por hongos, enfermedad maligna, síndrome de Reye.

La mortalidad antes del TH se situaba sobre el 40-80% debida principalmente a la aparición de complicaciones. El TH constituye, en la actualidad, el único tratamiento curativo en la IHAG, alcanzando una supervivencia superior al 70% a los 5 años. Los criterios más utilizados para decidir el TH en caso de IHAG son los criterios del King's College de Londres [25] (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de indicación de trasplante hepático del King's College de Londres en caso de insuficiencia hepática aguda grave [25].

<p>Inducida por paracetamol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pH < 7.30 con independencia del grado de encefalopatía; o • TP > 100 s y Cr sérica > 3,4 mg/dL en paciente con encefalopatía grado III-IV
<p>No relacionada con paracetamol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TP > 100 s, con independencia del grado de encefalopatía; o • Tres de los criterios siguientes, con independencia del grado de encefalopatía: <ol style="list-style-type: none"> 1. Etiología: no A no B, halotano o reacción idiosincrásica a fármacos 2. Edad < 10 o > 40 años 3. Intervalo de tiempo entre aparición de la ictericia y desarrollo de la encefalopatía > 7 días 4. TP > 50 s 5. Br sérica > 17,4 mg/dL
<p><i>TP: tiempo de protrombina; Cr: creatinina; Br: bilirrubina</i></p>

1.2.7. OTRAS INDICACIONES.

HEPATITIS AUTOINMUNE.

Afecta predominantemente a mujeres y su etiología suele ser desconocida. La supervivencia se sitúa en el 90% a los 10 años si no existe cirrosis en el momento del diagnóstico, descendiendo al 50% a los 10 años si la cirrosis está presente en el momento del diagnóstico [26]. El tratamiento con inmunosupresión y corticoides consigue frenar la evolución en muchos de los casos aunque no la remisión de la enfermedad. Supone una causa poco frecuente de TH en España con una supervivencia postrasplante superior al 90% a los 5 años [27].

POLIQUISTOSIS HEPÁTICA.

Se trata de una enfermedad que suele ser asintomática. En caso de presentar síntomas, estos suelen estar relacionados con el aumento de la presión abdominal por la compresión hepática y la aparición de HTPo, manteniendo, generalmente, buena función hepatocelular. El TH estaría indicado en enfermedad bilateral con síntomas compresivos importantes, asociando buenas tasas de supervivencia postrasplante [28].

HEMOCROMATOSIS.

Es una enfermedad genética de transmisión autosómica recesiva caracterizada por una acumulación patológica de hierro en diferentes órganos y tejidos, dando lugar a miocardiopatía, diabetes, hipogonadismo y cirrosis hepática. Si al momento del diagnóstico el paciente no presenta enfermedad hepática el manejo de la enfermedad puede conseguir una expectativa de vida normal, sin embargo, si existe cirrosis en el momento del diagnóstico la supervivencia se reduce notablemente y el riesgo de desarrollar un CHC es alto [29, 30]. El TH ofrece resultados algo inferiores a los de otras etiologías debido a la alta tasa de complicaciones infecciosas y cardiovasculares postrasplante [31].

ENFERMEDAD DE WILSON.

Consiste en una alteración de la excreción renal de cobre, dando lugar a su acumulación en el organismo, principalmente en hígado y cerebro. Suele manifestarse en la infancia o adolescencia y responde al tratamiento con sustancias quelantes del cobre. Es una indicación poco frecuente de TH con buena supervivencia postrasplante permitiendo la retirada del tratamiento farmacológico previo [32].

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI.

Se trata de un síndrome en el que el flujo sanguíneo hepático es interrumpido en algún punto entre las vénulas centrolobulillares y la aurícula derecha. Los desencadenantes pueden ser de tipo compresivo (estructurales o tumorales) u obstructivo (hipercoagulabilidad o membranas en vena cava). La congestión venosa deteriora la función hepática y produce HTPo aguda. Como opciones terapéuticas se encuentran la anticoagulación, descompresión quirúrgica o la colocación de un shunt portosistémico (TIPS). El TH estaría indicado en los casos en los que fracasen estos tratamientos y exista una insuficiencia hepática grave [33].

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA.

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es una entidad relacionada con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, cada vez más frecuente en la población hoy día. La indicación de TH en caso de enfermedad hepática avanzada por esta causa es cada vez más frecuente [34]. Los pacientes con EHNA asocian con frecuencia consumo crónico de alcohol, junto a las comorbilidades típicas del síndrome metabólico como hipertensión (HTA), obesidad, diabetes, dislipemia y coronariopatía.

1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

La selección de pacientes candidatos a TH constituye, aún en la actualidad, un enorme desafío al que se enfrenta el equipo multidisciplinar y su inclusión en la lista de espera, uno de los aspectos de mayor variabilidad en la práctica clínica [35]. El momento de incluir al paciente en lista de espera no debe ser demasiado precoz, como aquellos estadios en los que la enfermedad se encuentra compensada y su pronóstico es favorable, ni demasiado tardío, como en los casos en los que la enfermedad ha alcanzado un gran deterioro del estado general del paciente y presenta complicaciones graves de la cirrosis que merman las posibilidades de supervivencia tras el TH. Se considerará el TH como alternativa terapéutica cuando la supervivencia al año dejando evolucionar la enfermedad es inferior al 90% [36].

La decisión de incluir un paciente en lista de espera no la toma un solo profesional si no que se lleva a cabo tras debate en un comité de trasplante conformado por un equipo multidisciplinar, como por ejemplo: hepatología y medicina digestiva, cirugía general, anestesiología, radiología, medicina intensiva, cardiología y psicología, entre otras, y siempre reunidos bajo la Coordinación de Trasplantes.

El tiempo medio en lista de espera en nuestro país en 2017 ha sido de 123 días, produciéndose un descenso respecto a los 153 días de 2016. Estas cifras arrojan una probabilidad de trasplante, o porcentaje de pacientes en la lista de espera que se trasplantaron en 2017, del 62,8%, tasa esta superior a la de años anteriores.

1.5.1. CLASIFICACIÓN DE CHILD-TURCOTTE-PUCH.

La clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) fue propuesta inicialmente para predecir el riesgo perioperatorio de aquellos pacientes que iban a ser sometidos a la implantación de un TIPS en aquellos casos de sangrado digestivo importante causado por varices esofágicas. Con el tiempo, y tras varios trabajos que así lo validaron, su uso se extendió al manejo y clasificación de la gravedad en la enfermedad hepática. Esta clasificación basa en 5 parámetros: bilirrubina total (mg/dL), albúmina (gr/dL), tiempo de protrombina (INR), grado de ascitis y grado de encefalopatía hepática. Cada parámetro recibe una puntuación de 1 a 3, siendo 5 el valor mínimo de la clasificación y 15 el valor máximo (Tabla 3). La clasificación CTP divide en tres grados la afectación hepática: grado A (5-6 puntos) que corresponde a enfermedad hepática compensada y una supervivencia al año > 90%; grado B (7-9 puntos) que corresponde a afectación hepática con un compromiso funcional significativo y una supervivencia al año entre el 85 y el 95%; y grado C (10-15 puntos) que implica enfermedad hepática descompensada y una supervivencia al año del 50 al 85% [37].

Tabla 3. Clasificación de Child-Turcotte-Pugh.

PARÁMETRO	Puntos asignados		
	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	NO	I-II	III-IV
Ascitis	NO	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (gr/dL)	> 3,5	2,8-3,5	> 2,8
Tiempo de protrombina			
Tiempo en segundos	1-3	4-6	> 6
INR	< 1,8	1,8-2,3	> 2,3
<i>Suma total: 5-6 puntos (grado A), 7-9 puntos (grado B) y 10-15 puntos (grado C).</i>			

Pacientes con un CTP grado B o C deben ser enviados al comité de evaluación de TH para valoración de la posibilidad de inclusión en lista de espera de trasplante. Aquellos pacientes con CTP grado A no deberían ser enviados al comité de TH salvo que presenten alguna complicación que indique la necesidad de TH, como encefalopatía hepática grave que no responde al tratamiento, ascitis refractaria y de difícil control, síndrome hepatorenal (SHR), hemorragia digestiva por hipertensión portal (HTPo) no controlable por otros medios, peritonitis bacteriana espontánea o carcinoma hepatocelular (CHC) [9].

1.5.2. FÓRMULA MELD.

Al igual que la puntuación CTP, la fórmula MELD inicialmente fue desarrollada para determinar el pronóstico de los pacientes candidatos a recibir una derivación portosistémica (TIPS) tras un sangrado gastrointestinal, siendo propuesta posteriormente para predecir la mortalidad de los pacientes con enfermedad hepática crónica en lista de espera de TH, respecto a la cual obtuvo una buena correlación en diversos estudios [38–40].

En 2002, hubo cierta tendencia a que la fórmula MELD desplazara a la clasificación CTP como herramienta para la priorización de la lista de espera de TH. La fórmula MELD constituye un mejor predictor de mortalidad a los 3 meses en lista de espera y su cálculo es menos subjetivo que la clasificación CTP al basarse en variables seleccionadas por un método estadístico, en lugar de variables seleccionadas de forma empírica como es el caso de la clasificación CTP. Las tres variables MELD (bilirrubina, creatinina e INR) son objetivas y difícilmente influenciadas por factores observador dependientes, teniendo cada una de ellas un peso específico en el modelo de cálculo según su influencia real en el pronóstico clínico [4, 35]. Sin embargo, a pesar de la superioridad frente a la clasificación CTP, la fórmula MELD también tiene sus desventajas. En la práctica clínica, bilirrubina y creatinina, a pesar de ser variables objetivas, pueden verse alteradas por determinadas circunstancias ajenas a la gravedad de la enfermedad hepática, como tratamiento con diuréticos, infección o

hemólisis, sobreestimando la puntuación final [41, 42]. Otra desventaja añadida, y compartida en este caso con la clasificación CTP, es que existen multitud de situaciones que no son correctamente categorizadas por dichas puntuaciones y que llegan a suponer hasta el 30% de las indicaciones de TH (Tabla 4). En la mayoría de estas excepciones no es posible hacer recomendaciones basadas en la evidencia científica y es el equipo multidisciplinar de expertos quien toma la decisión [43]. En 2006, el sodio (Na) plasmático fue añadido a la fórmula MELD (MELD-Na) tratando de mejorar su valor predictivo sin que a día de hoy se haya consensuado su uso de forma rutinaria [44, 45].

Resumiendo, en la actualidad se recomienda la utilización de ambos modelos, CTP y MELD, para el manejo del paciente candidato a TH, considerando las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas.

Tabla 4. Listado de patologías y situaciones consideradas excepciones a la fórmula MELD [43].

Patología tumoral	Carcinoma hepatocelular. Colangiocarcinoma hiliar. Tumores neuroendocrinos. Otros tumores hepáticos.
Complicaciones de la hipertensión portal	Ascitis refractaria o hidrotórax. Encefalopatía. Síndrome hepatorenal. Hemorragia gastrointestinal recurrente. Síndrome hepatopulmonar. Hipertensión hepatopulmonar.
Otras excepciones al MELD	Síndrome de Budd-Chiari. Hiperoxaluria primaria. Colangitis bacteriana recurrente por alteración estructural de la vía biliar. Polineuropatía amiloidótica familiar. Retrasplante por complicaciones técnicas y quirúrgicas. Poliquistosis hepática.
Indicaciones no contempladas en el presente documento	Síndrome small for size postrasplante. Fibrosis quística. Teleangiectasia hemorrágica hereditaria. Trasplante en VIH.

1.4. CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El TH solo debe indicarse si existe una posibilidad razonable de tener una supervivencia prolongada en el postoperatorio. A medida que la experiencia de los equipos y las mejoras en las técnicas quirúrgico-anestésicas han ido evolucionando, las contraindicaciones del TH se han ido reduciendo. Algunas de las contraindicaciones absolutas y relativas se incluyen en la Tabla 5. No deberían trasplantarse pacientes en situación terminal, intubados, con fallo multiorgánico u otra situación que asocie una supervivencia postrasplante inferior al 50% a los 5 años, aunque este escenario se encuentra en continua revisión y debate por los distintos equipos y centros de referencia [9, 35].

Tabla 5. Contraindicaciones absolutas y relativas al trasplante hepático [9].

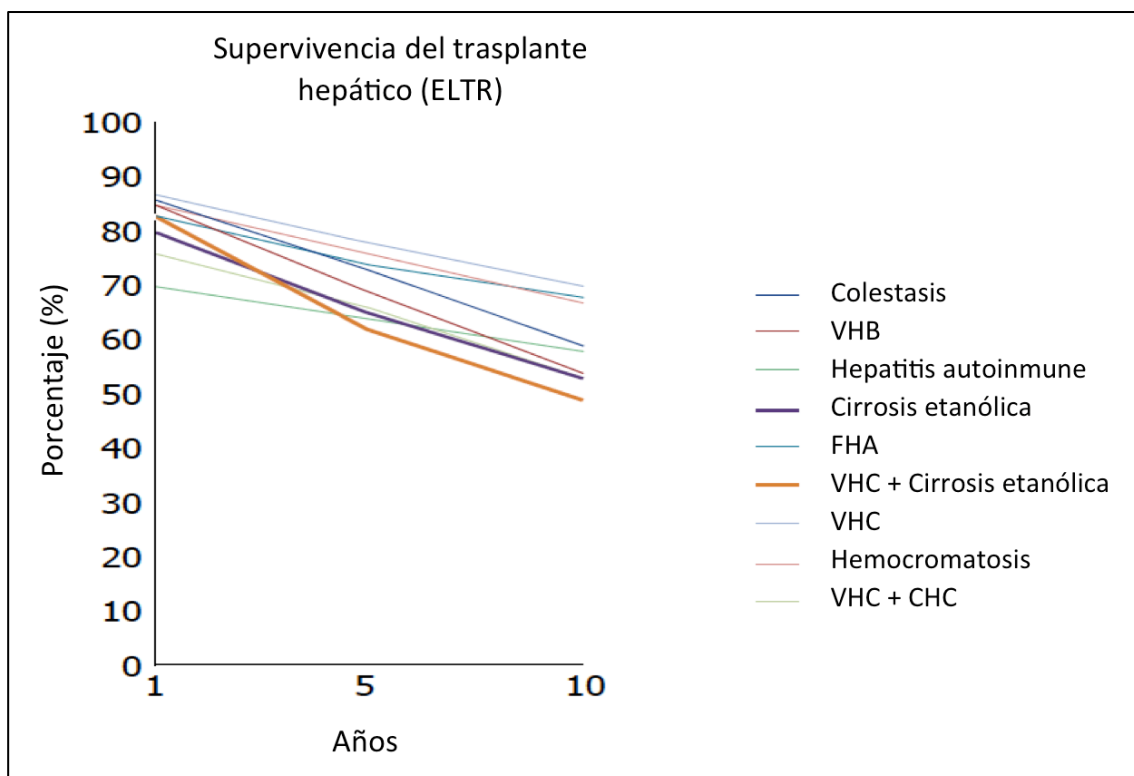
	ABSOLUTAS	RELATIVAS
Patología tumoral	Colangiocarcinoma. Hemangiosarcoma hepático. Enfermedad maligna extrahepática sin curación.	
Enfermedad extrahepática	Enfermedad extrahepática grave o invalidante no reversible con el TH. Síndrome hepatopulmonar con PaO ₂ < 50 mmHg. Hipertensión pulmonar grave (PAPm > 45 mmHg).	Insuficiencia renal crónica avanzada.
Infecciones	Infección activa grave extrahepática en el momento del TH. Enfermedad por VIH activa no controlada.	Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis tratadas menos de 48h. Portador de VIH.
Problemas técnicos	Trombosis extensa del eje esplenomesentérico que impida la revascularización del injerto.	
Razones sociales	Adicción activa a alcohol o drogas. Ausencia de apoyo sociofamiliar. Enfermedad mental grave o incapacidad para comprender y seguir el tratamiento.	
Contraindicaciones concretas	Edema cerebral incontrolable. Fallo multiorgánico.	Replicación viral previa al trasplante (en caso de cirrosis por VHB).

TH: trasplante hepático; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PAPm: presión media de arteria pulmonar.

1.5. SUPERVIVENCIA GENERAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

La supervivencia general del TH se sitúa en torno al 81-92%, 78-86% y 73-86% al año, 3 y 5 años, respectivamente. El Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR) analizó la supervivencia de 121.546 TH realizados en Europa entre 1968 y 2015 obteniendo las siguientes tasas de supervivencia al año, 3 y 5 años, respectivamente: cirrosis etanólica (86%, 73% y 59%), cirrosis por VHC (80%, 65% y 53%), CHC (83%, 62% y 49%), hepatitis aguda (70%, 64% y 58%) y hemocromatosis (76%, 66% y 53%) (Figura 3) [46].

Figura 3. Supervivencia del trasplante hepático según etiología [46].



1.6. TIPO DE DONANTE

1.6.1. DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA.

La muerte encefálica se acepta como la muerte del individuo a efectos legales, éticos y científicos [47]. Clásicamente se consideraba la muerte de una persona como el cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias, pero tras la aparición de la ventilación mecánica capaz de mantener la función cardíaca en personas con ausencia de funciones encefálicas y respiratorias hubo que redefinir el criterio de muerte.

Los primeros criterios de muerte encefálica fueron publicados por un comité multidisciplinar en Harvard (EE.UU.), en 1968, sufriendo posteriormente una serie de modificaciones y adaptaciones según diversas sociedades científicas [48]. Hoy día se acepta la definición de muerte encefálica como el cese irreversible de todas las funciones de los hemisferios cerebrales y del tronco cerebral, pudiendo mantener los sistemas cardiovascular y respiratorio con la ayuda de procedimientos artificiales. Su diagnóstico se basa en una exploración neurológica exhaustiva llevada a cabo por varios especialistas familiarizados con la valoración del paciente neurocrítico en la que, a través de diferentes pruebas diagnósticas, deben certificar un coma arreactivo e irreversible de etiología conocida y en ausencia de causas potencialmente reversibles, junto a la ausencia de función del tronco encefálico [49]. Los donantes en muerte encefálica (DME) constituyen la principal fuente de órganos en nuestro país hasta la fecha.

1.6.2. DONANTE EN ASISTOLIA CONTROLADA.

El trasplante de órganos se ha consolidado como una excelente terapia en multitud de escenarios clínicos. Sin embargo, su principal obstáculo reside en la gran diferencia entre la oferta de órganos y la demanda de estos, incluso en nuestro país, referente de la donación de órganos a nivel mundial, la demanda supera a la oferta. En los últimos años se ha reducido el potencial de donación en muerte encefálica,

principalmente por un descenso de la mortalidad relevante para la donación y por modificaciones en el abordaje del paciente neurocrítico [50]. Por ello, la apertura de nuevos campos en la obtención de potenciales donantes ha supuesto una gran esperanza para muchos pacientes en lista de espera. La donación en asistolia controlada es una de estas nuevas vías.

La clasificación de los donantes en asistolia que se sigue en nuestro país es la clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011) expuesta en la Tabla 6 [50].

Tabla 6. Clasificación de Maastricht modificada (Madrid 2011) [50].

DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA	I	Fallecimiento fuera del hospital	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitables.
	II	Resucitación infructuosa	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategoría: Ila. Extrahospitalaria. La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio. Ilb. Intrahospitalaria. La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de las maniobras de reanimación.
DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA	III	A la espera de paro cardíaco	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
	IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.
*Incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria (incluyendo ECMO).			

Según el Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada, publicado por la ONT en 2015 [51], los criterios de selección de

un donante en asistolia controlada (DAC) obedecen los mismos criterios que en el caso de DME, con el añadido de algunas particularidades:

- **Edad < 65 años.** La edad está relacionada con mayor número de complicaciones biliares y menor supervivencia del injerto y receptor [52–54].
- **IMC < 35 Kg/m².** Un IMC elevado asicia un mayor riesgo de fallo del injerto y mortalidad [55, 56].
- **Tiempo de isquemia caliente funcional < 30 min.** Este periodo abarca desde la hipoperfusión tisular y hepática (primer episodio de TAS < 60 mmHg) hasta el momento en que se inician las medidas de preservación, y no se recomienda una duración superior a los 30 min [57].
- **Tiempo de isquemia caliente total < 90 min.** Periodo que se extiende desde la retirada del soporte ventilatorio hasta el comienzo de las maniobras de preservación, y no se recomienda que supere los 90 min [58].

La instauración de programas y protocolos específicos ha ido creciendo en nuestro país, tanto en el número de casos por centro como en la cantidad de centros en los que comienza un programa de DAC, siendo cada vez más los trasplantes que se realizan a partir de órganos procedentes de DAC.

1.7. TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

La cirugía del TH comprende varios pasos, como son: extracción del órgano del donante, cirugía de banco sobre el injerto, disección del órgano del receptor (fase de disección), preparación del lecho quirúrgico y anastomosis vasculares (fase anhepática) y reperfusión vascular del injerto (fase neohepática) seguida de anastomosis biliar, hemostasia y cierre.

Se realiza una laparotomía subcostal bilateral y se utilizan retractores costales para exponer de forma adecuada el campo quirúrgico. Se disecciona el hilio hepático exponiendo y diferenciando sus estructuras: arteria hepática y sus ramas, vena porta y sus ramas y colédoco y conductos hepáticos y cístico. A continuación se disecciona la vena

cava retrohepática y las venas suprahepáticas para facilitar la aplicación del clampaje lateral con conservación de la vena cava, o "piggy back". Una vez se produce la exclusión vascular hepática se seccionan los vasos y el colédoco y se extrae el hígado del receptor. La sección de las venas suprahepáticas se realiza lo más cercana al hígado posible para poder realizar un ostium único a partir de los tres muñones resultantes, al igual que la sección de la arteria hepática, vena porta y colédoco, que se realiza lo más cercana al hígado para dejar suficiente espacio para las anastomosis posteriores.

Tras la sección vascular y extracción hepática comienza la fase anhepática en la cuál lo primero es realizar una buena hemostasia de toda el área desnuda de la cavidad abdominal que contenía al órgano extraído. A continuación se realizan las anastomosis venosas en el siguiente orden: primero, la anastomosis de la vena cava del donante con el muñón de las tres venas suprahepáticas del receptor; y segundo, la anastomosis de la vena porta del donante con vena porta del receptor. Antes de terminar la anastomosis de las venas suprahepáticas se realiza la irrigación del órgano con solución cristaloide balanceada (Albúmina©) a temperatura ambiente a través de la cánula portal para realizar el lavado de la solución de preservación y evitar, en la medida de lo posible, la suelta a la circulación sistémica del paciente tras la reperusión del injerto, evitando así la reperusión hipotérmica rica en potasio y se lava el injerto de burbujas de aire. Una vez terminada la anastomosis de las suprahepáticas se realiza la anastomosis termino-terminal de la vena porta del receptor con la vena porta del donante.

Una vez realizadas las anastomosis vasculares se procede a la retirada de los clampajes vasculares, primero el de la vena cava superior y después el de la vena porta, siendo este el momento de la reperusión del órgano y comienzo de la fase neohepática. Comprobada la estanqueidad de dichas anastomosis se procede a la realización de la anastomosis arterial. Esta anastomosis es la que ofrece mayor número de posibilidades por las diferentes y frecuentes variables anatómicas y las grandes diferencias de calibre que suele haber entre las arterias del donante y el receptor. Tras la anastomosis arterial se realiza la anastomosis de la vía biliar, considerada por muchos como el talón de Aquiles del TH por la frecuencia de complicaciones que asocia. En primer lugar se realiza la colecistectomía del donante y,

a continuación, se realiza una anastomosis termino-terminal de ambos colédocos. La colocación de un tutor biliar no se realiza de forma rutinaria y, en el caso de decidir su colocación, se optaría por un tubo de Kehr abocado a la piel en su trayecto más corto posible.

1.8. TÉCNICA ANESTÉSICA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El manejo perioperatorio del paciente sometido a TH continua siendo uno de los procedimientos anestésicos más complejos hoy día, por su abordaje multidisciplinar y la gran utilización de recursos que conlleva. A nivel anestésico, la mejora de la morbimortalidad en el TH se debe un mejor conocimiento de la fisiopatología del paciente cirrótico, al uso de fármacos con un perfil farmacocinético cada vez más ajustado a dicha fisiopatología y a un mejor, y cada vez más precoz, manejo de las alteraciones de la coagulación. Junto a las alteraciones típicas de la afectación hepática, como alteración del metabolismo y la coagulación, también suelen verse comprometidos en el paciente cirrótico el sistema cardiovascular, pulmonar y renal, por lo que el manejo anestésico de estos pacientes es muy amplio.

1.8.1. EVALUACIÓN PREOPERATORIA.

En la espera de camas, previa a su entrada a quirófano, se realiza una visita a todo paciente candidato a TH. En esta visita se lleva a cabo una valoración rápida y completa del paciente, en la que se incluyen: posibles alergias medicamentosas, historia clínica, motivo de trasplante, antecedentes personales, comorbilidades asociadas, estado físico actual, exploración de la vía aérea y valoración del ayuno preoperatorio, entre otras. También se efectúa la comprobación de las pruebas diagnósticas realizadas a su ingreso como son: electrocardiograma, radiografía de tórax y analítica con bioquímica básica, hemograma y coagulación. La revisión preanestésica en este momento es importante ya que pueden transcurrir semanas o

meses desde que el paciente es incluido en lista de espera hasta que es llamado a trasplante, tiempo en el que su situación clínica puede haber sufrido importantes cambios.

1.8.2. INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO ANESTÉSICO.

Los fármacos más aceptados para la inducción anestésica son el pentotal sódico y el propofol, debido al escaso metabolismo hepático que sufren y a la mínima influencia que ejercen sobre la función hepática a dosis adecuadas [1]. La paresia gástrica asociada a la enfermedad hepática crónica y la distensión gástrica que acompaña a ciertos grados de ascitis, hacen necesaria una intubación orotraqueal de secuencia rápida en todos los trasplantes hepáticos. Para ello disponemos de relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina) y no despolarizantes (rocuronio) [59, 60]. El mantenimiento de la anestesia se lleva a cabo con fármacos intravenosos (propofol), o inhalatorios (sevoflurano, desflurano o isoflurano), sin que ninguno de ellos haya presentado superioridad frente al resto [61]. La relajación muscular se logra con fármacos no despolarizantes (cisatracurio o rocuronio) de escaso o nulo metabolismo hepático [62]. Finalmente, la analgesia se consigue mediante el uso de opiáceos intravenosos cuya farmacocinética no se ve afectada en caso de insuficiencia hepática (fentanilo o remifentanilo).

Evitar la hipotermia resulta primordial en cualquier tipo de cirugía, pero se convierte en un objetivo crucial en el caso del TH. El receptor hepático está expuesto a una gran pérdida de calor durante la exposición quirúrgica, que se agrava por la reperfusión de un órgano frío y la reposición de grandes cantidades de fluidos intravenosos. El principal objetivo consiste en prevenir la hipotermia mediante mantas de calor externas y calentadores de fluidos, ya que una vez instaurada la hipotermia se asocia a un empeoramiento de la coagulación y de las complicaciones perioperatorias [63, 64].

1.8.3. MANEJO HEMOSTÁTICO DURANTE EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

La mayoría de los factores de coagulación se sintetizan en el hígado. La enfermedad hepática produce una alteración en la síntesis y función de estos factores, además de un estado de plaquetopenia asociado. En los casos de hepatopatías con destrucción del parénquima hepático la coagulación puede verse fuertemente alterada. Sin embargo, las afecciones de origen biliar mantienen cierto grado de parénquima hepático funcional por lo que suelen acompañarse de una menor coagulopatía, e incluso, un ligero estado hipercoagulante con riesgo de trombosis.

Durante las dos primeras fases del TH, fase de disección y anhepática, la tendencia a la hemorragia aumenta debido a las pérdidas hemáticas y al descenso marcado de los factores de coagulación [65]. Situación que puede empeorar por hipotermia e hipocalcemia asociadas. Tras la reperfusión del injerto la coagulopatía puede deteriorarse aún más por diversos motivos, como: acidosis, incremento de los productos de degradación del fibrinógeno, fibrinólisis, trombocitopenia por secuestro hepático y liberación de sustancias "heparin like" por parte del hígado reperfundido [65–68].

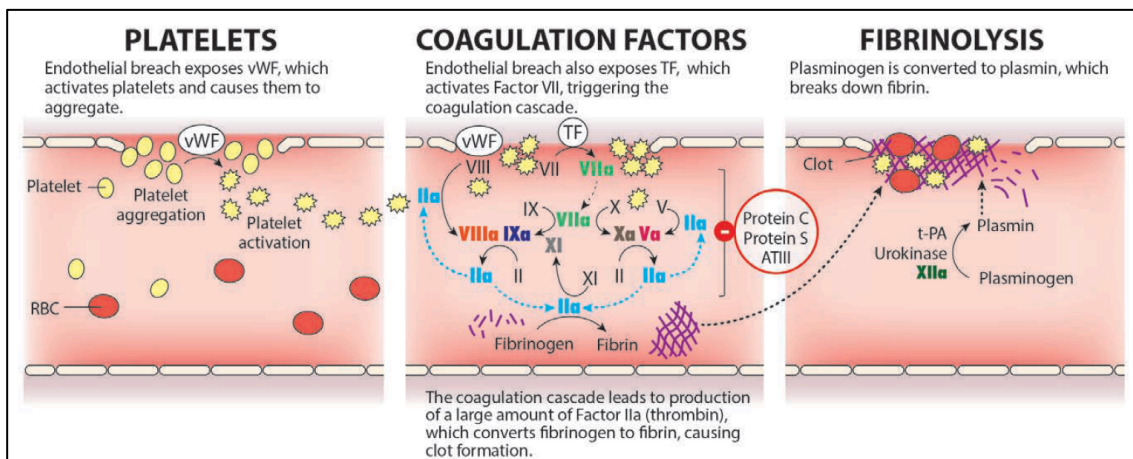
Para hacer frente a todas estas alteraciones de la coagulación y tratar de disminuir el sangrado y la necesidad de hemoderivados durante el TH se debe realizar una correcta monitorización de la coagulación. Hoy en día, disponemos de dos grandes herramientas para este fin: las pruebas clásicas de la coagulación, que nos informan de manera cuantitativa cuál es el estado de la coagulación y ofrecen información acerca de los niveles de factores de coagulación y cantidad de plaquetas circulantes; y las pruebas viscoelásticas, que nos informan acerca de la calidad del coágulo en su conjunto, teniendo en cuenta la funcionalidad de los factores de coagulación y su interacción con las células sanguíneas [69].

1.9. HEMOSTASIA Y MODELOS DE COAGULACIÓN.

1.9.1. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA.

En condiciones normales, la hemostasia resulta de la interacción de tres elementos fundamentales, como son la exposición del endotelio dañado, los factores de coagulación y las plaquetas. Una vez estos elementos forman un trombo estable y se produce el control de la hemorragia, se inicia la fase de restauración de la normalidad, en la que el trombo es degradado y se restablece el flujo de la sangre a través del vaso sanguíneo (Figura 4).

Figura 4. Proceso normal de la coagulación. Tomado de [70].



Esta formación del coágulo puede describirse de dos formas: según un modelo clásico de la coagulación y mediante el modelo celular, un modelo más actual.

1.9.2. MODELO CLÁSICO DE LA COAGULACIÓN.

En 1964, Davie propone un modelo secuencial de la coagulación en el que la activación de un factor provoca la activación del siguiente en lo que se denominó la cascada de la coagulación [71]. Este modelo tiene dos vías posibles de activación

paralelas e interrelacionadas: una vía intrínseca, que es iniciada mediante la activación del factor XII (FXII); y una vía extrínseca, que se inicia con el complejo formado por el factor tisular (FT) y el factor VII activado (FT/FVIIa). Ambas vías convergen en una vía común que consiste en la activación del factor X (FXa) dando lugar a la formación de trombina, la cual convierte el fibrinógeno en fibrina, constituyendo uno de los ejes fundamentales de la coagulación (Figura 5).

Las pruebas clásicas de coagulación aparecieron en base a este modelo y mediante ellas se pueden evaluar las distintas vías: la vía intrínseca se evalúa mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), la vía extrínseca mediante el tiempo de protrombina (TP), y la vía común mediante el tiempo de trombina (TT).

Sin embargo, existen flecos que el modelo clásico no es capaz de explicar. Se ha comprobado que la interacción que ocurre en la formación del trombo es mucho más compleja que la simple activación en cadena de factores de la coagulación. Este modelo clásico no explica completamente fenómenos ocurridos in vivo.

1.9.3. MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN.

Este modelo fue descrito inicialmente por Hoffman, en 2001, y concede una mayor importancia a elementos celulares de la sangre en la formación del coágulo, planteando interacciones entre estos elementos y el resto de componentes de la coagulación mucho más complejas que la activación secuencial propuesta por el modelo clásico [73]. Según el modelo celular, la coagulación se desarrolla en tres fases: iniciación, amplificación y propagación (Figura 6).

Figura 5. Modelo clásico de la coagulación. Adaptado de [72].

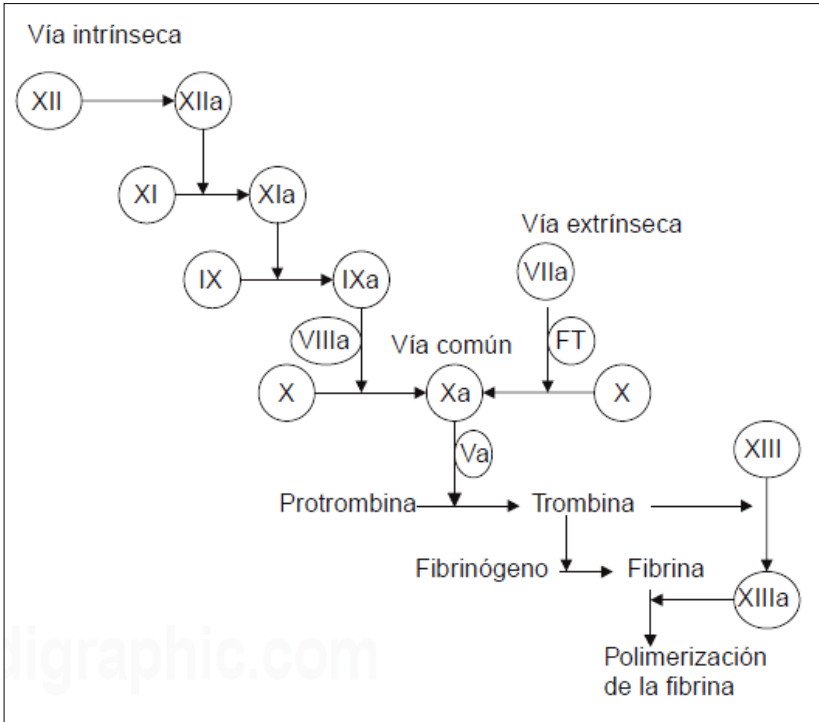
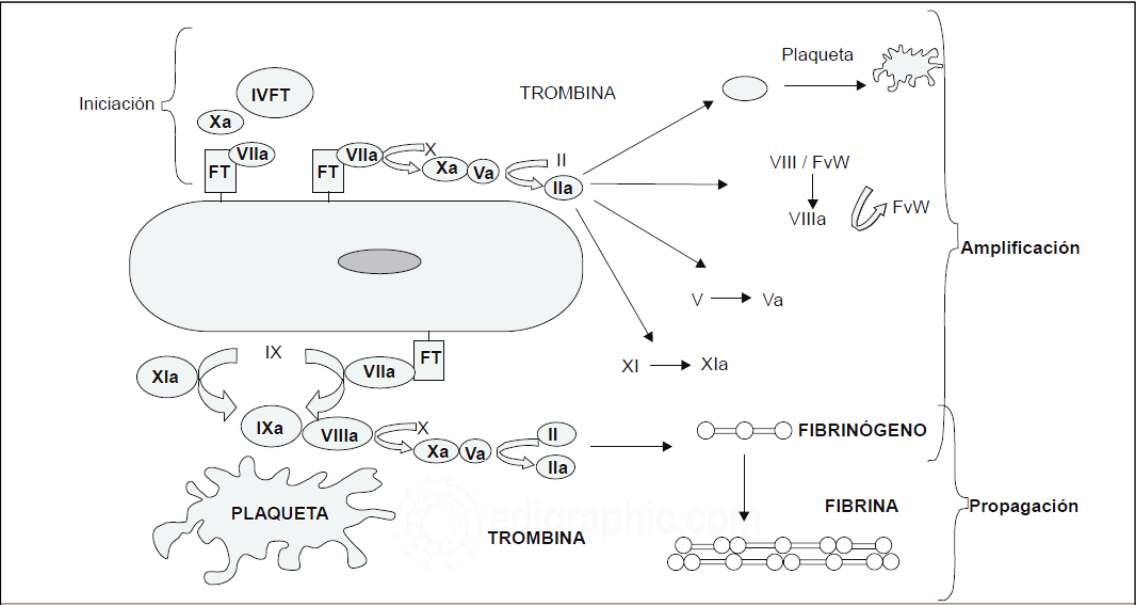


Figura 6. Modelo celular de la coagulación [74].



1.9.3.1. FASE DE INICIACIÓN.

Una vez se produce la lesión vascular, el FT presente en la membrana celular de los fibroblastos, monocitos y células endoteliales, queda expuesto a la sangre y es capaz de unirse al FVII formando el complejo FT/FVIIa que inicia la coagulación. El complejo FT/FVIIa activa los factores IX y X en presencia de fosfatidilserina. El FXa se combina con el FVa, presente en la superficie celular, para formar el complejo FXa/FVa/fosfolípidos/calcio que transforma la protrombina en trombina. Esta secuencia da lugar a pequeñas cantidades de trombina, aún insuficientes para formar fibrina, pero suficientes para activar otros factores como V, VIII IX, X y XI.

1.9.3.2. FASE DE AMPLIFICACIÓN.

La pequeña cantidad de trombina generada activa las plaquetas a través de un receptor específico llamado glicoproteína Ia/IIb y junto con el FvW se forman uniones entre con el colágeno subendotelial y las plaquetas. El FVa estimula la actividad de la protrombinasa aumentando la cantidad de trombina y activa el FVIII que mantiene la generación de FXa mediante la activación del FIX. La trombina activa también el FXI. En esta fase las plaquetas se encuentran rodeadas en su superficie por factores de coagulación activados, fosfolípidos y FvW y liberan al medio gran cantidad de tromboxano A₂ (TxA₂) y adenosina difosfato (ADP) desde los gránulos plaquetarios, favoreciendo todo ello una enorme disposición a la agregación plaquetaria [73, 75, 76].

Junto con la activación de los factores procoagulantes en esta fase comienzan a activarse ciertos factores anticoagulantes como mecanismo compensatorio para evitar un exceso de actividad procoagulante, tales como el factor inhibidor de la vía del FT (TFPI), que inhibe el complejo FT/FVIIa, la antitrombina y la proteína C.

1.9.3.3. FASE DE PROPAGACIÓN.

En la superficie plaquetaria se produce el complejo FVIIIa/FIXa/calcio que es capaz de activar el FX. El FXa se une al FVa formando el complejo FXa/FVa que cataliza la conversión de protrombina en trombina en cantidades suficientes para lograr la conversión del fibrinógeno en fibrina, en lo que se ha llamado la explosión de

trombina. En este momento los enlaces de fibrina se ven fortalecidos por la acción del FXIII que estabiliza dichos enlaces covalentes y la acción del TAFI haciendo a la fibrina resistente a la acción de la plasmina [73, 75, 77, 78].

1.9.3.4. INHIBICIÓN DE LA COAGULACIÓN.

La inhibición de la coagulación es necesaria para evitar fenómenos tromboembólicos y permitir la restauración de la circulación normal una vez se ha contenido la hemorragia. Se lleva a cabo a través de una serie de proteínas anticoagulantes como antitrombina, TFPI, proteína C, proteína S y el sistema fibrinolítico.

Las proteínas C y S son activadas en la superficie de las células endoteliales y ejercen su función anticoagulante mediante la inactivación directa de los factores V y VIII, e indirecta de los factores X y II, además de favorecer la fibrinólisis mediante la inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). El TFPI inhibe el FXa mediante la interacción con el complejo FT/FVIIa. La antitrombina inactiva al FIXa, FXa y a la trombina de forma directa, constituyendo uno de los inhibidores de la coagulación más potentes [75, 79].

El sistema fibrinolítico se basa en la acción de la plasmina que se forma a partir del plasminógeno mediante la acción de el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el activador del plasminógeno urokinasa (uPA). Una vez producida la plasmina, esta es capaz de unirse al fibrinógeno para degradarlo y romper así la estabilidad del coágulo. Al igual que en el resto de fases de la coagulación, el sistema fibrinolítico también posee un contrasistema capaz de inactivar la fibrinólisis. Como principales antifibrinolíticos encontramos la antiplasmina y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) [80].

1.10. MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN.

1.10.1. PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.

Estas pruebas fueron desarrolladas para la evaluación de la vía intrínseca, extrínseca y común, y por lo tanto son aplicables al modelo clásico de la coagulación.

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP).

Representa el tiempo, en segundos (s), que tarda en formarse la malla de fibrina en un plasma pobre en plaquetas y en presencia de tromboplastina. Evalúa la vía extrínseca y común de la coagulación, estando alargado en caso de deficiencia de factores II, III, IV, V, VII y X, deficiencia de vitamina K, hepatopatías, coagulación intravascular diseminada (CID) y heparina a dosis altas.

El TP puede expresarse de diferentes formas: como índice internacional normalizado (INR) o como actividad de protrombina (AP). El INR es un valor analítico estándar que indica el cociente entre el TP del paciente y el TP obtenido al utilizar un preparado internacional de referencia, de tal manera que permite normalizar los resultados entre distintos laboratorios que utilizan distintos tipos de reactivos. La AP representa el porcentaje de actividad de protrombina del paciente respecto a un sujeto sano control ($TP_{\text{paciente}} / TP_{\text{control}}$).

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA (TTPa).

Consiste en añadir al plasma la parte fosfolípida de la tromboplastina (tromboplastina parcial) junto con calcio y un activador de contacto como caolín. Evalúa la vía intrínseca y común de la coagulación, estando alargado en caso de deficiencia de factores II, IV, V, VIII, IX, X, XI y XII, enfermedad de von Willebrand e hipofibrinogenemia.

INCONVENIENTES DE LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE LA COAGULACIÓN.

El TP fue diseñado para guiar el tratamiento con fármacos anticoagulantes orales y el TTPa para la titulación de la heparina sódica no fraccionada. Ninguna de

ellas ofrece una visión global de la hemostasia. Ambas se obtienen a partir de una muestra parcial de plasmas tras un proceso de centrifugado de la sangre. Lo cual conlleva una serie de inconvenientes:

- Analizan únicamente la cantidad de factores de la coagulación, obviando su calidad y función.
- No ofrecen información de la interacción entre factores de coagulación y el resto de elementos de la sangre, como elementos celulares (plaquetas, hematíes y células endoteliales), elementos humorales (catecolaminas y prostaglandinas) y electrolitos como el calcio.
- Ignoran la influencia de fenómenos como hipotensión o hipotermia que alteran de forma importante la hemostasia.
- Los resultados se demoran en el tiempo (no menos de 40-45 min). Imposibilitan un diagnóstico, y en consecuencia un tratamiento, precoz.

FIBRINÓGENO.

El fibrinógeno, también llamado factor I de la coagulación, se sintetiza en el hígado y constituye uno de los pilares fundamentales de la hemostasia sanguínea. El método más frecuentemente utilizado para su determinación en sangre es el método de Clauss por el cual se mide el índice de conversión de fibrinógeno en fibrina en presencia de grandes cantidades de trombina.

Un inconveniente de la medición del fibrinógeno plasmático es que no ofrece información sobre la alteración de su función (disfibrinogenemia).

RECuento PLAQUETARIO.

Consiste en medir el número de plaquetas por unidad de plasma mediante un contador automático. La muestra de sangre es depositada en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), un anticoagulante que impide que las plaquetas se agreguen y de esta forma se infraestima el recuento plaquetario. Este es una técnica cuantitativa que solo aporta información acerca de la cantidad de plaquetas en sangre, no de su funcionalidad.

1.10.2. PRUEBAS VISCOELÁSTICAS DE LA COAGULACIÓN.

A diferencia de las pruebas clásicas, las pruebas viscoelásticas utilizan una muestra de sangre completa para el estudio de la coagulación, por lo que se aproximan de manera más fiel a lo que ocurre in vivo. Otra ventaja es el tiempo en el que se obtienen los resultados, siendo este mucho menor que en el caso de las pruebas clásicas. Es por esto que las pruebas viscoelásticas reciben el nombre de pruebas a la cabecera del paciente (POC por sus siglas en inglés). La mayor rapidez en los resultados y la mayor aproximación al estado de la coagulación del paciente convierten a estas pruebas en herramientas eficientes a la hora de valorar la hemostasia. Actualmente, disponemos de dos pruebas viscoelásticas: la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM), siendo esta última la que se encuentra disponible en nuestro hospital y la utilizada en este trabajo.

El analizador de sangre total ROTEM delta (TEM International GmbH, Múnich, Alemania) mide la elasticidad del coágulo sanguíneo mediante un registro gráfico de la consistencia del coágulo en el tiempo, de tal forma que a mayor amplitud del registro, expresada en milímetros (mm) mayor consistencia del coágulo y mejor calidad del trombo formado (Figura 7).

La tecnología patentada del ROTEM (Figura 8) se basa en una cubeta cilíndrica fija y un eje vertical que oscila continuamente. El eje está apoyado por un rodamiento de bolas de alta precisión y oscila alternativamente a izquierda y derecha en un ángulo de 4,75°. El movimiento del eje es detectado por un sistema óptico situado en el extremo superior del eje. Los datos de la medición son procesados y analizados con un ordenador. Si no se produce coagulación, el movimiento no se ve impedido por ningún obstáculo y la representación gráfica es una línea en el tiempo. Cuando se inicia la formación del coágulo el movimiento se frena por la adhesión del mismo a la superficie del pistón y de la cubeta. A medida que aumenta la consistencia del coágulo se reduce la amplitud de rotación del eje, cuya representación gráfica consiste en un aumento de la amplitud en el tiempo. De tal forma, una amplitud de 0 mm significa que la rotación se ejecuta libremente, mientras que una amplitud de 100 mm implica una consistencia infinita que bloquea el pistón e impide su completa rotación. El

resultado es una curva que nos aparece en la pantalla y que se puede imprimir, el denominado “TEMgrama” o “TEM” (Figura 9). La morfología de la curva del “TEMgrama” nos indicará las distintas fases de la hemostasia, desde el inicio del coágulo hasta la fibrinólisis del mismo.

Figura 7. ROTEM delta [81].



Figura 8. Mecanismo de funcionamiento del ROTEM delta [81].

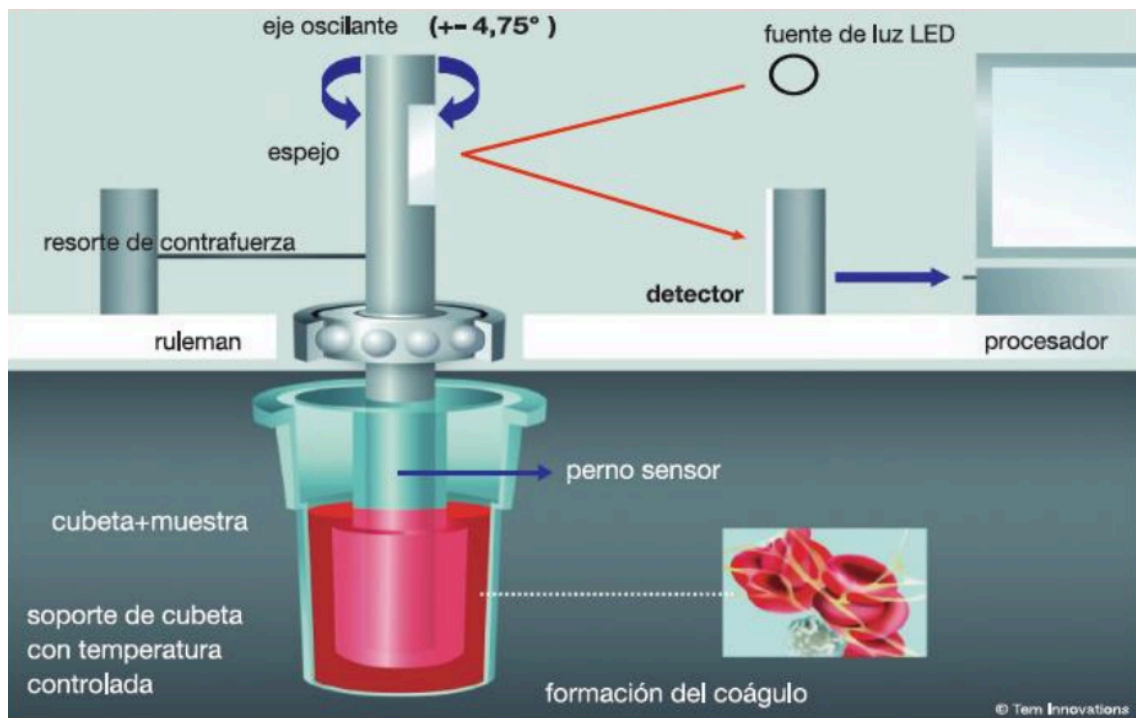
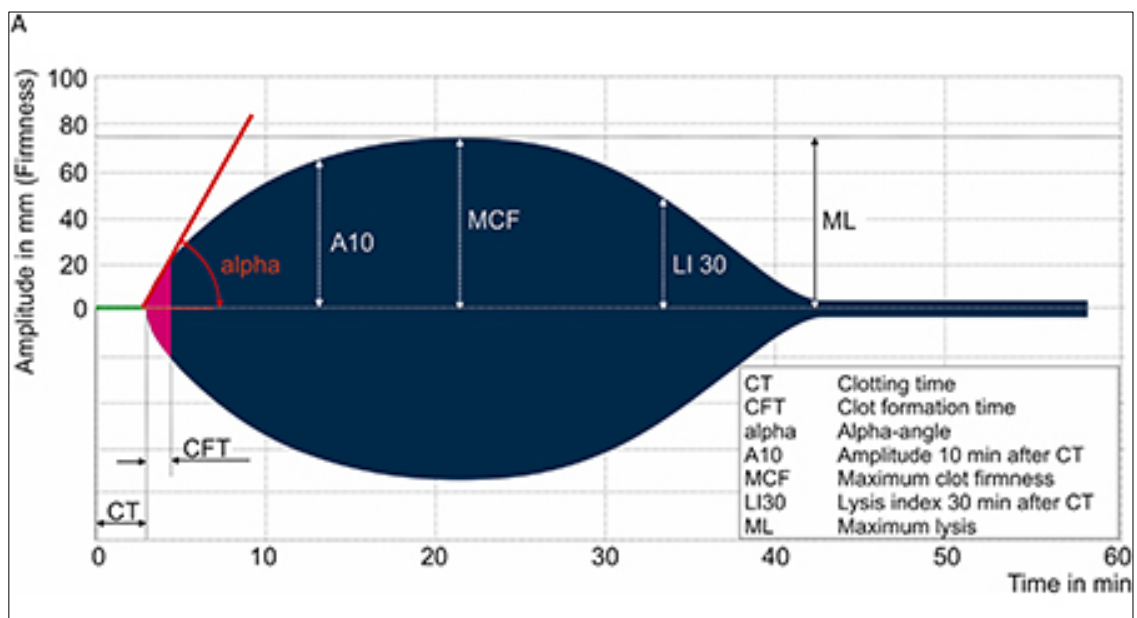


Figura 9. TEMgrama [82].



Los parámetros que ofrece el ROTEM son:

- **Tiempo de coagulación (CT):** tiempo desde que se inicia la medición hasta que el coágulo alcanza una consistencia de 2 mm. Se basa en la adición a la muestra de sangre de un activador y calcio. Mide el tiempo que transcurre hasta que se inicia la formación de fibrina y evalúa la capacidad de los factores de coagulación implicados en la formación de trombina. Se puede diferenciar los factores de la vía intrínseca de los de la vía extrínseca en función del activador que se añada a la muestra de sangre. El alargamiento del CT implica déficit de factores de coagulación, uso de anticoagulantes como anticoagulantes orales o heparina, mientras que su acortamiento implica hipercoagulabilidad.
- **Tiempo de formación del coágulo (CFT):** tiempo que transcurre desde que el coágulo tiene una consistencia de 2 mm de amplitud hasta una de 20 mm. Evalúa la capacidad de formar un coágulo estable a partir de las plaquetas activadas y la fibrina. Su alargamiento implica déficit de factores de coagulación o disfunción plaquetaria, y su disminución implica hipercoagulabilidad.
- **Ángulo alfa (α):** se define como la tangente a la curva de la consistencia del coágulo que pasa por el punto de 2 mm de amplitud. Mide la velocidad de formación del coágulo, evaluando la calidad del fibrinógeno y las plaquetas. Se encuentra disminuido en caso de hipofibrinogenemia, anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, y aumenta en caso de hiperfibrinogenemia e hiperagregabilidad plaquetaria.
- **Máxima firmeza del coágulo (MCF):** representa la máxima firmeza que alcanza el coágulo. Evalúa la interacción entre las plaquetas y la fibrina. Se encuentra disminuido en caso de hipofibrinogenemia, plaquetopenia o el uso de antiagregantes plaquetarios, y puede verse aumentado en caso de hipercoagulabilidad.
- **A5, A10, A15 y A20:** amplitud del coágulo a los 5, 10, 15 y 20 min.
- **Índice de lisis a los 30 min (LI30):** se define como el porcentaje de coágulo, respecto de la MCF, que ha sufrido fibrinólisis a los 30 min del CT. Evalúa la actividad fibrinolítica, encontrándose aumentado en casos de fibrinólisis. También se dispone de LI45 y LI60 respecto a los 45 y 60 min del CT.

- **Máxima lisis (ML):** porcentaje de coágulo que ha sufrido fibrinolisis al detenerse la medición con respecto a la MCF. También evalúa la fibrinolisis.

A continuación se muestran la morfología normal (Figura 10) y las principales alteraciones (Figura 11) del ROTEM .

Figura 10. Morfología normal del TEMgrama [82].

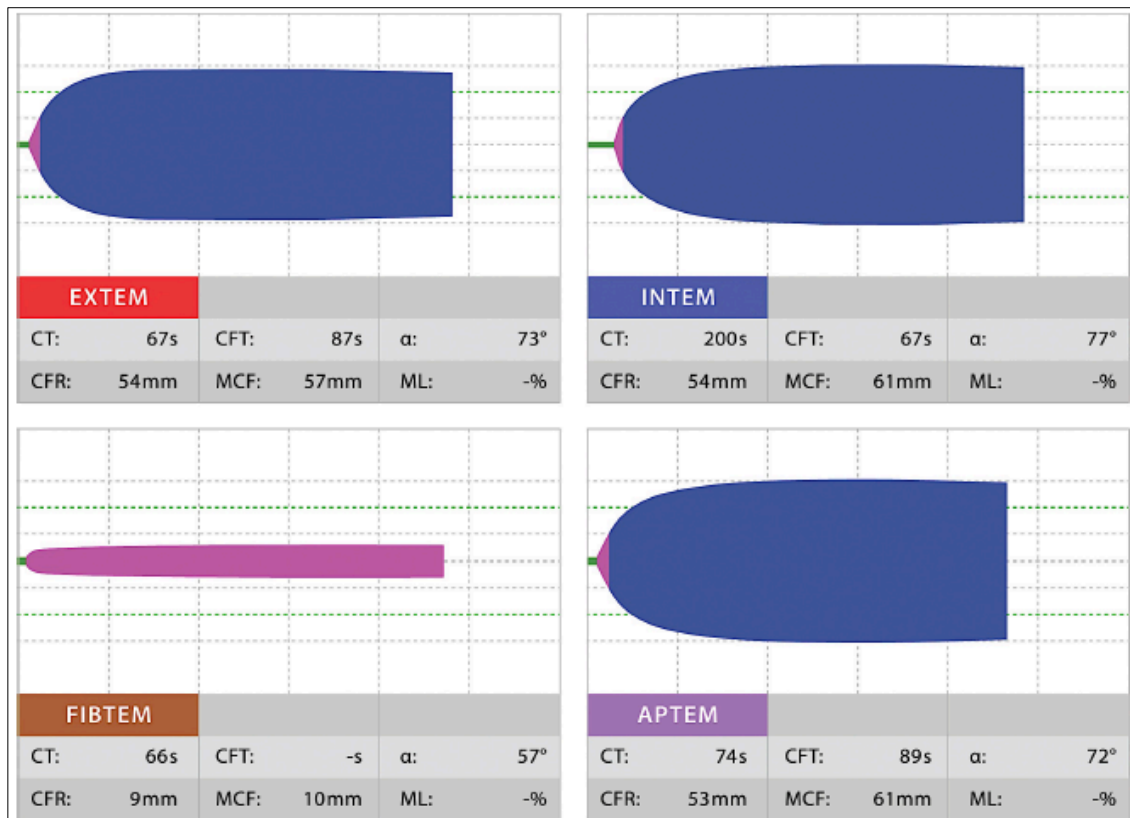





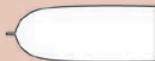
















Figura 11. Principales alteraciones de la coagulación y su representación en el TEMgrama [82].

	Normal	↓ Fibrinogen	↓ Platelets	↑ Fibrinolysis	Heparin
EXTEM					
INTEM					
FIBTEM					
APTEM					

Cada uno de estos parámetros son aplicables a cada uno de los diferentes test que son capaces de llevarse a cabo en el ROTEM. Estos test son los siguientes:

- **INTEM:** refleja la vía intrínseca de la coagulación y se relaciona con el TTPa. Utiliza ácido elágico como activador.
- **HEPTEM:** analiza, al igual que el INTEM, la vía intrínseca de la coagulación añadiendo una enzima que degrada la heparina (heparinasa) de tal forma que evalúa la coagulación eliminando cualquier posible acción de la heparina en sangre.
- **EXTEM:** refleja la vía extrínseca de la coagulación y se relaciona con el TP. Utiliza FT como activador.
- **FIBTEM:** analiza, al igual que el EXTEM, la vía extrínseca de la coagulación añadiendo un inhibidor plaquetario (citocalasina D) de tal forma que evalúa la contribución exclusiva del fibrinógeno a la firmeza del coágulo, excluyendo la contribución de las plaquetas.
- **APTEM:** analiza, al igual que el EXTEM, la vía extrínseca de la coagulación añadiendo un inhibidor de la fibrinolisis (aprotinina) de tal forma que evalúa la firmeza del coágulo en ausencia de fibrinolisis.

1.11. TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS EN EL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO.

1.11.1. HEMOSTASIA EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

Tradicionalmente, la enfermedad hepática crónica se ha considerado como una entidad que conlleva, de forma irremediable, una coagulopatía asociada, en mayor o menor grado. La disfunción hepática da lugar a un defecto en la síntesis de multitud de factores de la coagulación, por lo que es fácil pensar que todo paciente cirrótico presenta, per se, una coagulopatía por falta de factores procoagulantes que favorecería un mayor riesgo de sangrado ante cualquier circunstancia, quirúrgica o no. Actualmente, esta visión del paciente cirrótico está cambiando y se reconoce que la hemostasia en estos pacientes es mucho más compleja que la simple disminución de factores procoagulantes producidos por el hígado.

Esta nueva interpretación requiere de un conocimiento preciso de la fisiopatología de la enfermedad, su naturaleza y la situación basal y comorbilidades añadidas de cada paciente [83]. El hígado no solo se encarga de la síntesis de factores de coagulación procoagulantes: factor II, V, VII, VII X, XI XII, XIII y fibrinógeno, si no que también es el encargado de la síntesis de factores anticoagulantes: antitrombina, proteína C y proteína S [84]. Varios estudios han observado un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes cirróticos ingresados en el hospital frente a pacientes sin patología hepática [85, 86]. Esta situación coloca la hemostasia del paciente cirrótico en una balanza inestable, la cual puede inclinarse hacia el sangrado o la trombosis por cualquier circunstancia que altere su equilibrio [87] (Tabla 7).

Tabla 7. Proceso de coagulación en la enfermedad hepática. Balance entre factores que aumentan el riesgo de sangrado y aquellos que aumentan el riesgo de trombosis.

FACTORES QUE AUMENTAN EL SANGRADO	FACTORES QUE AUMENTAN LA TROMBOSIS
PLAQUETAS: ↓ Recuento plaquetario ↓ Activación plaquetaria ↓ Prostaciclina ↑ Óxido nítrico	PLAQUETAS: ↑ FvW ↓ ADAMTS13
FACTORES DE COAGULACIÓN: ↓ Factores II, V, VII, X y XI ↓ Fibrinógeno	FACTORES DE COAGULACIÓN: ↓ Activación proteínas C y S ↓ Antitrombina ↑ Factor VIII
FIBRINOLISIS: ↑ Fibrinolisis ↑ tPA ↓ TAFI	FIBRINOLISIS: ↑ PAI ↓ Plasminógeno

1.11.1.1. ALTERACIONES PLAQUETARIAS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

En el paciente cirrótico existe una disfunción tanto cuantitativa como cualitativa de las plaquetas. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente en pacientes cirróticos debido, fundamentalmente, a la esplenomegalia congestiva resultante de la hipertensión portal [88], siendo común encontrar cifras de plaquetas por debajo de 60.000 U/mm³ o incluso < 30.000 U/mm³. Además de la merma en el número de plaquetas suele existir una alteración de su funcionalidad. En estos pacientes se ha observado una mayor producción, por parte del endotelio, de óxido nítrico y prostaciclina que actuarían inhibiendo la agregación plaquetaria. Otras alteraciones en la hemostasia de los pacientes cirróticos pueden compensar la balanza de la disfunción plaquetaria. En este caso se trata de la síntesis de una metaloproteasa de origen hepático, la llamada ADAMTS-13, cuyo déficit permite una sobreexpresión del FvW, capaz de compensar la deficiencia en el número y función plaquetaria [89, 90]. Sin embargo, esta sobreexpresión de FvW puede que tenga relación con un peor pronóstico en pacientes cirróticos en los que se ha observado que niveles elevados de FvW reflejan daño endotelial importante y se relacionan con un estado protrombótico, mayor necesidad de trasplante hepático y disminución de la supervivencia [91, 92].

1.11.1.2. ALTERACIONES DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

La mayoría de los factores de la coagulación, tanto procoagulantes como anticoagulantes, se encuentran disminuidos en el paciente cirrótico, debido a una deficiencia en la capacidad de síntesis hepática. Esta deficiencia no solo expone al paciente a un mayor riesgo de sangrado, como se ha considerado clásicamente, si no que lo expone también a un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, situación no menos peligrosa. Se han observado niveles disminuidos de proteína C y resistencia a la trombomodulina que favorecería un estado protrombótico. Además, la mayor expresión de FvW y de FVIIIa contribuyen a potenciar la generación de trombina y asociarse a un mayor número de fenómenos tromboembólicos [93, 94].

1.11.1.3. ALTERACIONES DEL FIBRINÓGENO Y FIBRINOLISIS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

El fibrinógeno es el encargado de dar estabilidad al trombo primario formado al activarse y agregarse las plaquetas. Es producido en los hepatocitos y sus niveles suelen estar disminuidos en pacientes cirróticos, aunque no siempre es así. En algunos casos los niveles de fibrinógenos suelen ser normales en estadios moderados de la enfermedad hepática crónica [95, 96]. Una vez formado el trombo estable es necesaria su degradación para restablecer la normalidad de la hemostasia sanguínea, degradación que se lleva a cabo a través de la plasmina. Los factores que van a favorecer la conversión de plasminógeno en plasmina, y por lo tanto a favorecer la fibrinólisis, son el FXIIa, el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el activador del plasminógeno urokinasa (uPA), mientras que el complejo trombina-trombomodulina y el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) se encargan de inhibir la fibrinólisis. Todos ello, activadores e inhibidores de la fibrinólisis, se encuentran disminuidos en el paciente cirrótico. Los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada suelen presentar mayor grado de hiperfibrinólisis que los pacientes con

enfermedad hepática aguda o crónica descompensada, en los que no se evidencia una hiperfibrinólisis tan marcada [84, 97, 98].

1.11.1.4. FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

El uso de pruebas viscoelásticas durante el TH puede ayudar a identificar, no solo los pacientes con riesgo de sangrado, si no también aquellos con una situación de hipercoagulabilidad y mayor riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos. La realización de clampajes vasculares en arteria hepática, vena porta y vena cava, aumenta el riesgo de formación de trombos intravasculares y su suelta tras la retirada de dichos clampajes [84]. El síndrome antifosfolípido se caracteriza por un estado hipercoagulable con tendencia a trombosis arteriales y venosas y se diagnostica mediante la presencia de autoanticuerpos antifosfolípidos en sangre. Se ha demostrado la existencia de estos autoanticuerpos en pacientes cirróticos del tipo cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunes y hepatitis por VHC, lo que situaría a estos pacientes en un mayor riesgo de trombosis vascular [99].

1.11.2. FACTORES QUE ALTERAN EL EQUILIBRIO HEMOSTÁTICO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

Diversos factores pueden alterar el delicado equilibrio hemostático característico de este tipo de pacientes y provocar sangrado o fenómenos tromboembólicos. En el caso del paciente etanólico, las deficiencias nutricionales asociadas pueden conllevar inhibición de la agregación plaquetaria y alteración del sistema fibrinolítico [100–103]. La infección bacteriana es frecuente en pacientes cirróticos hospitalizados y favorece un mayor riesgo de sangrado por la producción de citocinas proinflamatorias que inhiben la agregación plaquetaria y acentúan la fibrinólisis, y la producción de péptidos heparinoides con actividad anticoagulante [104–107]. La hipertensión portal acarrea plaquetopenia y su tratamiento mediante la

instauración de un TIPS favorece la traslocación bacteriana y la endotoxemia, situaciones ambas que aumentan el riesgo de sangrado. Los casos de cirrosis biliares primarias y colangitis esclerosante asocian con mayor frecuencia situaciones de hipercoagulabilidad relacionadas con hipofibrinólisis y altos niveles de factores de coagulación [108, 109]. Existe también tendencia a la hipercoagulabilidad en los pacientes con enfermedad hepática no-alcohólica debido al aumento de FVIII y el descenso de proteína C en sangre [110].

1.11.3. HEMOSTASIA EN EL PACIENTE CON FALLO HEPÁTICO AGUDO.

A pesar de que los pacientes con FHA presentan como característica una elevación del INR, acompañada o no de plaquetopenia, en muchos casos no suelen asociar complicaciones asociadas al sangrado [111, 112]. Es por ello que no se recomienda la administración de factores de coagulación de forma rutinaria para normalizar el INR, salvo que exista un sangrado evidente [113].

El estado proinflamatorio presente en estos pacientes favorece un aumento de la agregación plaquetaria que se traduce en un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, entre ellos mayor riesgo de trombosis portal.

1.11.4. INTERVENCIONES PARA PREVENIR O TRATAR EL SANGRADO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

Durante los últimos 30 años, el total de hemoderivados transfundidos durante el TH ha disminuido de forma significativa, siendo esto debido a mejoras tanto en la técnica quirúrgica como en el manejo anestésico [114, 115]. Pero a pesar de esta reducción en el uso de hemoderivados, actualmente, persiste una gran variabilidad entre centros [116].

1.11.4.1. VITAMINA K.

La vitamina K es necesaria para la síntesis de los factores II, VII, IX y X. Su deficiencia en los casos de malabsorción o colestasis puede verse restaurada tras la administración intravenosa de vitamina K durante 24-48h. Sin embargo, en los pacientes cirróticos con disfunción de la síntesis hepática, la administración de vitamina K no logra restaurar los niveles de factores vitamina k-dependientes ni normalizar los valores de TP/INR. Es por ello que la administración rutinaria de vitamina K en pacientes cirróticos no está recomendada [87, 117, 118].

1.11.4.2. POOL DE PLAQUETAS (pPL).

En la actualidad continúa siendo debatido cuál sería el umbral óptimo de plaquetas que aseguraría una adecuada hemostasia en el paciente cirrótico. Recuentos de plaquetas en torno a 50.000-60.000 U/mm³ son suficientes para generar una adecuada cantidad de trombina, aunque recuentos más cercanos a 100.000 U/mm³ aseguran una cantidad de trombina mucho más óptima [119]. La transfusión de plaquetas de forma preventiva ante procedimientos quirúrgicos invasivos sigue empleándose con bastante frecuencia, a pesar de que dicha práctica carece de suficiente evidencia hasta la fecha [120, 121]. Se ha observado que tras la transfusión de un pool de plaquetas la cantidad de trombina generada permanece inalterada y los parámetros del ROTEM no son corregidos [122]. Por otro lado, la contribución de las plaquetas a una correcta hemostasia no solo depende de la cantidad de plaquetas, si no de su correcta funcionalidad. Aquí juegan un papel importante los hematíes. Ante niveles adecuados de plaquetas se ha comprobado que existe una disminución de la agregabilidad y funcionalidad plaquetaria en los casos de hematocritos inferiores al 25%, por lo que se recomienda mantener un hematocrito siempre superior al 25% en pacientes cirróticos con sangrado activo [120]. Finalmente, la transfusión de plaquetas no está exenta de riesgos, al contrario, son varios los estudios que demuestran un aumento de las complicaciones, como daño pulmonar agudo, junto con una disminución de la supervivencia asociados a la transfusión de plaquetas [123–125].

1.11.4.3. PLASMA FRESCO CONGELADO (PFC).

La transfusión de PFC consigue restaurar los tiempos alargados de TP o TTPa, incluso en pacientes cirróticos. Sin embargo, acortar el TP o TTPa no implica una disminución en el sangrado. La concentración de factores de coagulación en el PFC es pobre, siendo necesaria la infusión de grandes cantidades de volumen para restaurar los niveles de factores, en torno a 1mL/Kg de peso corporal cada 6-12h para conseguir aumentar la actividad de los factores de coagulación alrededor de un 1-2%. Esta práctica puede ser perjudicial en pacientes cirróticos por los efectos indeseables que puede tener una excesiva expansión de volumen sobre la hipertensión portal o el edema cerebral [126–128]. La transfusión de PFC cuando el INR es mayor de 2 es una práctica común, aunque carente de evidencia. La transfusión de 900 mL de PFC solo consiguió restaurar el TP en el 20% de los pacientes, mientras que en pacientes cirróticos no se demostró mejoría en la capacidad de síntesis de trombina tras la administración de PFC [129, 130]. Por todo ello, no se recomienda la transfusión rutinaria de PFC en pacientes cirróticos que van a someterse a procedimientos quirúrgicos invasivos [87].

1.11.4.4. CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP).

La concentración de factores de coagulación en el CCP es unas 20 veces superior al PFC permitiendo una mayor corrección del déficit de factores en el paciente cirrótico con una menor necesidad de volumen de infusión. A pesar de que la administración de CCP mejora los valores de TP y TTPa de pacientes cirróticos sin mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, existe, a día de hoy, falta de evidencia para su uso rutinario para corregir alteraciones de la coagulación en pacientes cirróticos sometidos a procedimientos quirúrgicos invasivos [131–133].

1.11.4.5. CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO (cFIB).

El nivel de fibrinógeno por debajo del cual se considera necesaria la administración de fibrinógeno intravenoso no está claramente establecido en el paciente cirrótico. La disfibrinogenemia, o alteración de la funcionalidad del

fibrinógeno plasmático, no ayuda a establecer dicho nivel de reposición. En general, niveles inferiores a 100 mg/dL se consideran indicación para reponer fibrinógeno, incrementando estos niveles a 150 o 200 mg/dL en presencia de sangrado activo [134].

Existen dos opciones para reponer fibrinógeno: los crioprecipitados y el concentrado de fibrinógeno (cFIB). Los crioprecipitados se obtienen al descongelar el PFC tras lo cual las proteínas precipitan formando una especie de gel que se aísla. Cada pool de crioprecipitado contienen entre 10-15 gr/L de fibrinógeno, lo que representa unas 5-15 veces más que el contenido en el PFC. Además de fibrinógeno, los crioprecipitados contienen pequeñas cantidades de FvW, FVIII y FXIII [135]. El cFIB se obtiene tras la pasteurización del plasma humano y se presenta en forma de liofilizado listo para su reconstrucción. Esta presentación permite la rápida administración de una cantidad estandarizada de fibrinógeno (alrededor de 1 gr por vial reconstituido) y una menor necesidad de volumen de reposición, al ser mayor la concentración de fibrinógeno. La inactivación viral durante su síntesis evita los problemas de contaminación e infecciones asociados a los productos sanguíneos alogénicos.

La reposición con fibrinógeno, y la reposición de fibrinógeno guiada en base a las pruebas viscoelásticas de la coagulación, ha demostrado reducir el sangrado quirúrgico en múltiples escenarios, incluido el TH [136–138].

1.11.4.6. ANTIFIBRINOLÍTICOS.

Tanto el ácido ϵ -aminocapróico como el ácido tranexámico (ATX) inhiben la conversión de plasminógeno en plasmina y constituyen dos opciones terapéuticas cuando se quiere prevenir o tratar la fibrinólisis. En un metanálisis de 23 estudios con un total de 1407 pacientes cirróticos que fueron trasplantados se observó que el uso de ATX redujo la necesidad de transfusión de hemoderivados perioperatoria, sin que aumentara la incidencia o de trombosis arterial o venosa hepáticas [139]. Es por ello que se recomienda el uso de antifibrinolíticos para reducir el sangrado y la transfusión de hemoderivados en el trasplante hepático con un fuerte nivel de evidencia [87].

1.11.4.7. CONCETRADO DE HEMATÍES (CH).

La transfusión de hematíes ejerce una importante influencia en el resultado, morbilidad y mortalidad, tras el TH, de tal forma que, aquellos pacientes que reciben más cantidad de concentrados de hematíes (CH) por TH presentan un mayor número de complicaciones como: daño renal agudo, daño pulmonar agudo, mayor estancia en unidades de críticos, mayor estancia hospitalaria y menor supervivencia [123, 124, 140–145].

1.11.4.8. OTRAS MEDIDAS.

La desmopresina incrementa los niveles en plasma de FVIII y FvW a través de un aumento de su producción en el endotelio vascular. El FVIIa recombinante se une a la superficie plaquetaria favoreciendo su agregación mediante la activación del FX. En ninguno de los dos casos se recomienda su uso rutinario para corregir los defectos de la coagulación en pacientes cirróticos [87, 146, 147].

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. HIPÓTESIS.

El trasplante hepático continua siendo hoy día un desafío en cuanto al manejo quirúrgico-anestésico. Entre las complicaciones que conllevan más impacto en la morbimortalidad del procedimiento se encuentra el alto riesgo de sangrado con la consecuente transfusión de hemoderivados. El manejo multidisciplinar constituye la base sobre la que hacer frente a esta complicación y disminuir tanto su frecuencia como su gravedad. Una parte fundamental para lograr este objetivo es conocer, de forma rápida y eficaz, el verdadero estado de la hemostasia en cada momento del trasplante para poder administrar el tratamiento correcto de la forma más rápida posible. Las pruebas viscoelásticas se erigen como un pilar fundamental para un tal fin.

Nuestra hipótesis es que el empleo de las técnicas viscoelásticas posibilite un tratamiento rápido y dirigido que conlleve una disminución del sangrado quirúrgico y, por consiguiente, de la necesidad de transfusión de hemoderivados durante el procedimiento.

2.2. OBJETIVO PRINCIPAL.

El planteamiento de esta tesis es comparar dos estrategias diferentes de manejo de la coagulación en el TH. Una, basada en las pruebas clásicas de la coagulación y la otra, basada en las pruebas viscoelásticas, concretamente en la tromboelastometría rotacional (ROTEM).

El objetivo principal es demostrar como la implementación de una herramienta de evaluación de la hemostasia como es la tromboelastometría rotacional (ROTEM) permite un diagnóstico precoz y tratamiento dirigido capaces de disminuir los requerimientos transfusionales de concentrados de hematíes, pool de plaquetas y plasma fresco congelado durante el trasplante hepático.

2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Como objetivos secundarios se establecen los siguientes:

- 1 Determinar el grado de correlación de los parámetros iniciales y finales del ROTEM.
- 2 Determinar el grado de correlación entre el recuento plaquetario y las variables del ROTEM.
- 3 Determinar el grado de correlación entre el fibrinógeno y la variable FIBTEM del ROTEM.
- 4 Determinar posibles relaciones entre variables preoperatorias e intraoperatorias con la transfusión de hemoderivados.

3. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población de estudio fueron los pacientes a los que se les realizó un trasplante hepático en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (H.C.U.V.A.) durante el periodo comprendido entre el 01-07-2009 y el 31-12-2017. El total de pacientes que formaron dicha cohorte fue de 483 pacientes, de los cuales se analizaron 440 que cumplían las características de este estudio.

Los pacientes se dividieron en dos grupos:

- Grupo SinROTEM: 185 pacientes a los que la coagulación no fue monitorizada mediante ROTEM y el manejo de la coagulación y transfusión de hemoderivados fue guiada en base a las pruebas clásicas de la coagulación.
- Grupo ROTEM: 255 pacientes a los que la coagulación sí fue monitorizada mediante ROTEM y su manejo y la transfusión de hemoderivados fue guiada en base a las pruebas viscoelásticas.

3.2. MÉTODO.

3.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio retrospectivo sobre una base de datos prospectiva de los pacientes sometidos a trasplante hepático con el fin de evaluar el impacto clínico del uso de la tromboelastometría rotacional (ROTEM) frente a las pruebas clásicas de la coagulación para el manejo de la coagulación y el uso de hemoderivados.

3.2.2. SELECCIÓN DE PACIENTES.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Todos los pacientes sometidos a TH en el HCUVA entre el 01/07/2009 y el 31/12/2017. Se incluyeron todos los pacientes sin límite de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con registro incompleto de una o varias variables a estudio.
- Pacientes en tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes orales en el momento del TH.

3.2.3. PROTOCOLO QUIRÚRGICO.

El trasplante hepático se divide en tres fases:

FASE DE DISECCIÓN.

Abarca desde el comienzo de la cirugía hasta el clampaje vascular total del hígado. Bajo anestesia general se realiza incisión subcostal ampliada y se procede a la disección y referencia de las estructuras vasculares y biliares del hilio hepático y de las venas suprahepáticas. Clampaje del conducto colédoco, arteria hepática y vena porta, seguido del clampaje de las venas suprahepáticas según técnica de preservación de la vena cava o “piggy back”.

FASE ANHEPÁTICA.

Fase comprendida entre el clampaje vascular total del hígado del donante y la reperusión del órgano trasplantado. Tras la exclusión vascular total se realiza la extracción del órgano del receptor y se preparan las anastomosis del injerto. Por orden, se anastomosan las venas suprahepáticas seguido de la anastomosis de la vena porta. Irrigación del órgano con albúmina humana (Albutein® 5%, Instituto Grifols, S.A. Barcelona - España) para lavar la solución de preservación (Celsior®, Genzyme Polyclonals S.A.S. Lion. Francia) previo a la finalización de la sutura portal.

FASE DE REPERFUSIÓN.

Comienza tras la reperusión del órgano y finaliza con el cierre de la incisión. La reperusión del órgano se realiza retirando el clampaje suprahepático y portal, en ese

orden. Tras ello se realizan las anastomosis de la arteria hepática seguida de la anastomosis del conducto colédoco. Revisión de la hemostasia y cierre por planos.

3.2.4. PROTOCOLO ANESTÉSICO.

Previa a la inducción anestésica se procede a la canalización de una vía periférica de pequeño calibre (18-20 G) y a la monitorización básica con electrocardiograma, pulsioximetría, presión arterial no invasiva e índice biespectral bilateral (BIS™, Medtronic Parkway, Minneapolis, EE.UU.). Se realiza una preoxigenación con oxígeno al 100% durante 5 minutos y se procede a la inducción anestésica con la administración de atropina 0,01 mg/kg; fentanilo 2-4 mcg/kg; tiopental sódico 4 mg/kg y rocuronio 1,2 mg/kg, realizando una intubación de secuencia rápida. El mantenimiento anestésico se realiza mediante la infusión continua de midazolam y fentanilo para mantener un índice biespectral entre 45-55, infusión continua de cisatracurio a 0,2 mg/kg/h, infusión continua de cloruro cálcico para mantener el calcio iónico sanguíneo por encima de 1,2 mmol/L, e infusión continua de ácido tranexámico a 10 mg/kg/h. Los parámetros respiratorios se instauran con una fracción inspirada de oxígeno del 40%, un volumen corriente de 6-8 ml/kg, una frecuencia respiratoria entre 12-15 rpm o la necesaria para mantener un CO₂ espirado entre 30-35 mmHg, y una presión positiva teleespiratoria de 5 cmH₂O (Primus®, Dräger Medical Hispania S.A., Madrid, España).

A continuación se procede a la monitorización hemodinámica avanzada. Se canalizan dos arterias, la arteria radial izquierda y la radial derecha (o pedia en su defecto) mediante dos catéteres arteriales de 20G de diámetro (Arrow®, Teleflex Medical Iberia S.A., Madrid, España). La arteria radial izquierda se utiliza para monitorización de la presión arterial invasiva continua mediante el monitor hemodinámico (Primus® Infinity Empowered, Dräger Medical Hispania S.A., Madrid, España) y para la monitorización hemodinámica avanzada mediante el análisis del contorno de la onda de pulso a través de dos monitores, según disponibilidad (FloTrac®, Edwards Lifesciences, Irvine, EE.UU.; y PulsioFlex®, Pulsion Medical Systems S.E., Getinge AB., Gotemburgo, Suecia). La arteria radial derecha o pedia se utiliza para

extracción de muestras de sangre. También se canalizan dos catéteres venosos de gran calibre (9 French) en la vena yugular interna derecha (Arrow® MAC, Teleflex Medical Iberia S.A., Madrid, España) introduciendo a través de uno de ellos el catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz CCombo Catheter®, Edwards Lifesciences, Irvine, EE.UU.). En los casos que fue necesario se amplió la monitorización mediante el uso de la ecografía transesofágica (Sonos 5500 HP/Philips, Philips, Cambridge, EE.UU.).

La reposición de volumen se realiza mediante la administración de solución cristaloiide balanceada (Plasmalyte®, Baxter Healthcare Ltd., Reino Unido) y albúmina humana al 20% (Albutein® 5%, Instituto Grifols, S.A. Barcelona - España), a través del catéter venoso periférico, durante la fase de inducción, y a través de los catéteres venosos centrales, una vez canalizados estos.

La temperatura del pacientes es mantenida alrededor de los 37 grados centígrados mediante medios internos y externos. Como medio de calentamiento interno se utiliza un sistema de infusión rápida de líquidos intravenosos a temperatura de 37°C (Belmont® Rapid Infuser RI-2, Belmont Instrument, Boston, EE.UU.). Como medios de calentamiento externos disponemos de dos mantas de calor, una manta de agua caliente colocada debajo del paciente y una segunda manta de aire caliente colocada encima del paciente.

Las alteraciones de la hemostasia durante el transcurso del TH se deben a la coagulopatía como tal, al sangrado intraoperatorio y a la fibrinólisis. Hasta la fecha, no disponemos de protocolos de transfusión validados para su aplicación en el TH, por lo que sigue existiendo una gran variabilidad entre centros. En nuestro centro existe consenso de todo el equipo de anestesiólogos del TH respecto a la reposición de hemoderivados, siendo los objetivos a alcanzar los siguientes:

- Hemoglobina (Hb) > 8 gr/dL o hematocrito > 25% (> 10 gr/dL o > 30%, respectivamente, en caso de paciente con patología coronaria).
- Recuento plaquetario (PL) > 50.000 U/mm³ o una amplitud en el EXTEM MCF > 45 mm si FIBTEM > 10 mm en caso de sangrado.

- Fibrinógeno plasmático (FibP) > 150 mg/dL o una amplitud en el FIBTEM MCF > 10 mm.
- Plasma fresco congelado si INR > 2 o en el caso de que los niveles de recuento plaquetario y fibrinógeno sean correctos y persista el sangrado.

3.2.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y MÉTODO ESTADÍSTICO.

3.2.5.1. ANÁLISIS DE DATOS.

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas, la base de datos de intervenciones quirúrgicas de la Unidad de Trasplantes y las bases de datos del Servicio de Documentación del H.C.U.V.A. También se utilizó la aplicación Selene® 5.3.1 (Siemens Health Services, España), el sistema informático del Servicio Murciano de Salud (SMS) para la creación y clasificación de historias y episodios clínicos y la aplicación Agora plus® (Servicio Murciano de Salud, Murcia, España) incorporada al SMS en Marzo de 2013 y que unifica la historia clínica del paciente independientemente del hospital o centro ambulatorio donde haya sido tratado.

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos de Microsoft Excel para Mac.

3.2.5.2. VARIABLES DE ESTUDIO.

Se elaboró una hoja de recogida de datos para cada paciente definiéndose las siguientes variables.

VARIABLES PREOPERATORIAS.

- **Parámetros demográficos:** edad (años) y sexo (hombre/mujer).
- **Parámetros antropométricos:** Índice de Masa Corporal (IMC) definido como el cociente entre el peso corporal (kg) y el cuadrado de la altura en (m).

- **Estadía de la enfermedad hepática:** se registraron dos escalas de valoración de la enfermedad hepática: CTP y MELD (con MELD-Na). Junto a ellas se registró el INR previo al momento del TH.
- **Fecha de la intervención.**
- **Etiología del trasplante:** se establecen los principales motivos e indicaciones de trasplante hepático y se clasifican en: cirrosis etanólica, cirrosis por VHC, cirrosis por VHB, tumoral, fallo hepático agudo, cirrosis biliares y otras indicaciones.
- **Tipo de trasplante:** se dividieron los pacientes en aquellos que fueron sometidos a un TH por vez primera (TH primario) y aquellos que fueron retraspantados (ReTH), estos últimos se dividieron en: retrasplante temprano (ReTH < 1 mes) aquellos pacientes que se retrasplantaron dentro del primer mes tras un TH primario; y retrasplante tardío (ReTH > 1 mes) aquellos que se retrasplantaron pasado el primer mes tras el TH primario. También se dividieron los pacientes en aquellos que recibieron un único órgano hepático (TH) y aquellos que recibieron un trasplante combinado hepatorenal (THR), diferenciándose en este caso, aquellos que requerían hemodiálisis en el momento del trasplante, diálisis peritoneal o no necesitaban de ninguna técnica de reemplazo renal previa al THR.
- **Tipo de donante:** los pacientes fueron divididos en aquellos que recibieron un órgano procedente de un donante en muerte encefálica (DME) y los que recibieron un órgano procedente de donante en asistolia controlada (DAC). El programa de donación en asistolia se inició en nuestro centro en noviembre de 2014, realizándose el primer TH cuyo órgano procedía de un donante en asistolia el 05/11/2014. Desde el inicio de la recogida de datos (01/07/2009) hasta el primer TH de donante en asistolia se incluyeron en este estudio un total de 234 pacientes trasplantados todos ellos de donante en muerte encefálica. A partir de ese momento, y hasta el final de la recogida de datos (31/12/2017) se incluyeron un total de 206 pacientes trasplantados, de los cuales 47 recibieron un hígado procedente de un donante en asistolia controlada tipo III de Maastricht.

VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

- **VARIABLES de laboratorio:** se recogieron las variables hemoglobina (Hb) en gr/dL, recuento plaquetario (PL) en Unidades/mm³ y fibrinógeno (FibP) en mg/dL en cada una de las fases del TH (disección o fase A, anhepática o fase B y neohepática o fase C).
- **Pruebas de coagulación:** se recogieron los valores de las pruebas TP, INR, TTPa y AP en cada una de las fases del TH.
- **Transfusión de hemoderivados intraoperatoria:** se registró la cantidad de hemoderivados transfundidos en el intraoperatorio de cada TH. Estos hemoderivados fueron: concentrado de hematíes (CH) en unidades, plaquetas (pPL) en pool de plaquetas, plasma fresco descongelado (PFC) en unidades y concentrado de fibrinógeno (cFIB) en gramos.
- **VARIABLES del ROTEM.** Las variables se recogieron a partir de tres tipos de test:
 - **EXTEM®:** test para la evaluación de la vía extrínseca de la coagulación.
 - **INTEM®:** test que evalúa la vía intrínseca de la coagulación.
 - **FIBTEM®:** test para evaluar la contribución del fibrinógeno a la hemostasia del coágulo.

De cada uno de los test del ROTEM se registraron 5 variables, que fueron:

- **CT (tiempo de coagulación):** es el tiempo, medido en segundos, que tarda el coágulo desde que se inicia la medición hasta que obtiene una amplitud de 2 milímetros.
- **A5:** amplitud, medida en milímetros, a los 5 minutos.
- **A10:** amplitud, medida en milímetros, a los 10 minutos.
- **A15:** amplitud, medida en milímetros, a los 15 minutos.
- **MCF (máxima firmeza del coágulo):** máxima amplitud alcanzada por el coágulo medida en milímetros.

Los valores normales de las variables del ROTEM se muestran en la Tabla 8:

Tabla 8. Valores normales del ROTEM [148].

TEST	CT (s)	A5 (mm)	A10 (mm)	A15 (mm)	MCF (mm)
EXTEM	38-79		43-65		49-71
INTEM	100-240		44-66		52-72
FIBTEM	-		7-23		9-25

3.2.5.3. MUESTRAS Y PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.

Las muestras sanguíneas para las determinaciones se obtuvieron a través de un catéter arterial, descartándose los primeros 10 mL de sangre extraída para evitar errores debido a la hemodilución del espacio muerto del catéter. Se realizaron muestras en cada una de las tres fases del TH y se enviaron a laboratorio en dos tipos de tubos de muestra:

- **Tubo de muestra sanguínea para coagulación** de 1,4 mL con 0,14 mL de solución citrada (0,106 mol/L de citrato trisódico) Venosafer®, Lab. Terumo. Se obtuvieron las pruebas clásicas de coagulación como TP, INR, TTPa y AP y el fibrinógeno. Este tubo es el mismo que se usó en el caso de extraer una muestra para su análisis mediante ROTEM.
- **Tubo de muestra sanguínea para hematología** de 5 mL con EDTA K2 Venosafer®, Lab. Terumo. Se obtuvieron la hemoglobina y el recuento plaquetario.

El análisis de las muestras se realizó mediante:

- **Analizador de la coagulación.** ACLTOP 350 (Werfen Instrumentation Laboratory, Bedford, EE.UU.).
- **Analizador de hematología.** Sysmex SP50 (Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Alemania).
- **ROTEM.** Tromboelastómetro rotacional de cuatro canales simultáneos (ROTEM Delta TEM International GmbH, München, Alemania).

La muestra sanguínea destinada a analizarse en el ROTEM fue recogida en un tubo de muestra sanguínea para coagulación, descrito arriba. El análisis de la muestra se realiza mediante tres test, los cuales añaden un tipo de reactivo diferente a la muestra de sangre. Los test son los siguientes:

- **EXTEM:** añade factor tisular para iniciar la vía extrínseca de la coagulación.
- **INTEM:** utiliza ácido elálgico como activador de la vía intrínseca de la coagulación.
- **FIBTEM:** añade citocalasina D, un inhibidor plaquetario para evaluar la contribución exclusiva del fibrinógeno a la firmeza del coágulo, excluyendo la contribución de las plaquetas

Los tres test fueron realizados en cada una de las fases del trasplante:

- **A:** fase de disección, comprendida desde el inicio de la intervención hasta el clampaje vascular hepático.
- **B:** Fase anhepática, comprendida desde el clampaje vascular hepático hasta la reperfusión del órgano.
- **C:** Fase neohepática, comprendida desde la reperfusión del órgano hasta el fin de la intervención.

3.2.5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para esta tesis no se ha realizado cálculo de tamaño muestral al preferirse el análisis de todos los casos al estar disponible y ser asumible el estudio de los pacientes seleccionados.

La presentación de las variables cuantitativas analizadas se ha realizado según la distribución normal o no de las mismas, de esta forma se muestran como medias \pm desviación estándar y rango o mediana con el primer y tercer cuartil. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias absolutas y relativas.

La comparación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba J_i^2 de Pearson, o de tendencia lineal, y la prueba exacta de Fisher. Las comparaciones

entre una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa se han realizado mediante la prueba T de Student o la prueba Mann Whitney, según la variable cuantitativa se distribuyera o no de forma normal. Para la demostración de normalidad se ha utilizado la prueba Kolmogorov Smirnov. Las variables que muestran una significación estadística han sido introducidas en un modelo multivariante mediante análisis de Cox. Todas las comparaciones se han realizado de forma bilateral, considerándose un nivel de significación estadística a un valor $p \leq 0,05$.

Los datos recogidos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS® versión 20 en castellano para Windows® (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

CORRELACIONES.

Un coeficiente de correlación (r) mide el grado en que dos variables tienden a cambiar al mismo tiempo. Este coeficiente describe tanto la dirección como la fuerza de la relación y varía desde -1 a +1. Así, en términos de dirección hablamos de que una correlación es positiva cuando una variable aumenta conforme aumenta la otra, mientras que si ocurre a la inversa y una variable disminuye a la vez que la otra aumenta se dice que existe una correlación negativa. Por otro lado, en términos de fuerza de la relación se utiliza el valor del coeficiente de correlación, dividiendo esta en: correlación pobre o débil ($r = 0 - 0,40$), moderada ($r = 0,41 - 0,60$), buena ($r = 0,61 - 0,80$) y muy buena ($r > 0,80$) [149]. El coeficiente de correlación de Pearson evalúa la relación lineal entre dos variables aleatorias continuas cuantitativas que poseen una distribución normal. Una relación lineal se produce cuando un cambio en una variable se asocia a un cambio proporcional en la otra variable.

3.2.6. MÉTODO BIBLIOGRÁFICO.

Para la búsqueda y selección de la bibliografía utilizada en el presente trabajo se han consultado las bases de datos más usadas en medicina (PubMed, Medline e Internet) para búsquedas bibliográficas sistemáticas de publicaciones científicas a través de la “Red de Información Científica Automatizada” (INCA) en Internet.

3.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio ha seguido en todo momento las leyes y regulaciones vigentes incluyendo los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki [150], la política internacional sobre la realización de estudios clínicos recogida en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences - CIOMS-Ginebra, 2009* y las Recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica [151].

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo [152].

4. RESULTADOS.

Un total de 483 pacientes fueron sometidos a trasplante hepático durante el periodo de estudio. Tras aplicar los criterios de exclusión, la población a estudio quedó conformada por un total de 440 pacientes trasplantados. 31 pacientes fueron excluidos por presentar un registro incompleto de una o varias variables a estudio y 12 pacientes fueron excluidos por encontrarse en tratamiento antiagregante o anticoagulante en el momento del trasplante.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE VARIABLES PREOPERATORIAS.

4.1.1. SEXO, EDAD E IMC.

SEXO. Para la variable sexo encontramos que 340 fueron hombres (77,3%) y 100 fueron mujeres (22,7%).

EDAD. De los 440 pacientes de la muestra, la edad media de los mismos fue de $54,8 \pm 10,1$ años (rango 14-74 años; primer cuartil 48 años; mediana 56 años; tercer cuartil 63 años). El 7% de los pacientes tuvo menos de 40 años de edad, el 57,1% entre 40 y 59 años y el 35,9% 60 años o más.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC). La media del IMC fue de $27,7 \pm 4,9$ kg/m² (rango 17,2-49,9 kg/m²; primer cuartil 24,2 kg/m²; mediana 27,3 kg/m²; tercer cuartil 31,3 kg/m²).

4.1.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.

CLASIFICACIÓN CTP. La media de la puntuación obtenida al aplicar la clasificación CTP fue de $7,9 \pm 1,8$ puntos (rango 5-15 puntos; primer cuartil 7 puntos; mediana 8 puntos; tercer cuartil 9 puntos). El grado más frecuente de la clasificación de CTP fue el grado B.

FÓRMULA MELD. La puntuación media de la escala MELD fue de $14,8 \pm 6,7$ puntos (rango 6-40 puntos; primer cuartil 12 puntos; mediana 15 puntos; tercer cuartil 20 puntos).

MELD-Na. La puntuación media de la escala MELD-Na fue de $16,1 \pm 6,8$ puntos (rango 6-40 puntos; primer cuartil 13 puntos; mediana 17 puntos; tercer cuartil 20,5 puntos).

INR previo al TH. El valor medio de INR previo al TH fue de $1,48 \pm 0,70$ (rango 0,84-11; primer cuartil 1,13; mediana 1,38; tercer cuartil 1,60).

4.1.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.

La cirrosis etanólica fue la etiología presente en el momento del trasplante más frecuente con un 45,2% (199 pacientes) seguido de la cirrosis por VHC en el 34,5% (152 pacientes). El resto de indicaciones de TH fueron, por orden de frecuencia: el fallo hepático agudo en el 18,2% (80 pacientes), otras etiologías en el 13% (57 pacientes), la enfermedad tumoral en el 9,8% (43 pacientes), la cirrosis por VHB en 5,9% (26 pacientes) y la cirrosis biliares en el 3,6% (16 pacientes). Diferentes etiologías pueden darse conjuntamente en el mismo paciente candidato a TH constituyendo todas ellas indicación de TH (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución de las etiologías que indicaron el trasplante.

Etiología	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Cirrosis ETANÓLICA	130	29,5%	29,5%
Cirrosis VHC	80	18,2%	47,7%
Otras	47	10,7%	58,4%
Cirrosis VHC + FHA	28	6,4%	64,8%
Cirrosis ETANÓLICA + Cirrosis VHC	26	5,9%	70,7%
Cirrosis ETANÓLICA + FHA	23	5,2%	75,9%

Etiología	Número de casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
TUMORAL	23	5,2%	81,1%
FHA	13	3%	84,1%
Cirrosis BILIARES	13	3%	87,1%
Cirrosis ETANÓLICA + TUMORAL	9	2%	89,1%
Cirrosis VHB	7	1,6%	90,7%
Cirrosis VHB + FHA	7	1,6%	92,3%
Cirrosis VHC + TUMORAL	6	1,4%	93,7%
OTRAS + FHA	4	0,9%	94,6%
Cirrosis ETANÓLICA + VHC + FHA	3	0,7%	95,3%
Cirrosis ETANÓLICA + VHB	3	0,7%	96%
Cirrosis VHC + VHB	3	0,7%	96,7%
Cirrosis VHC + OTRAS	3	0,7%	97,4%
Cirrosis VHB + TUMORAL	3	0,7%	98,1%
Cirrosis ETANÓLICA + OTRAS	2	0,5%	98,6%
Cirrosis BILIAR + FHA	2	0,5%	99,1
Cirrosis ETANÓLICA + VHC + VHB	1	0,2%	99,3%
Cirrosis ETANÓLICA + VHC + TUMORAL	1	0,2%	99,5%
Cirrosis ETANÓLICA + VHB + TUMORAL	1	0,2%	99,7%
Cirrosis VHC + Cirrosis BILIAR	1	0,2%	99,9%
Cirrosis VHB + OTRAS	1	0,2%	100%

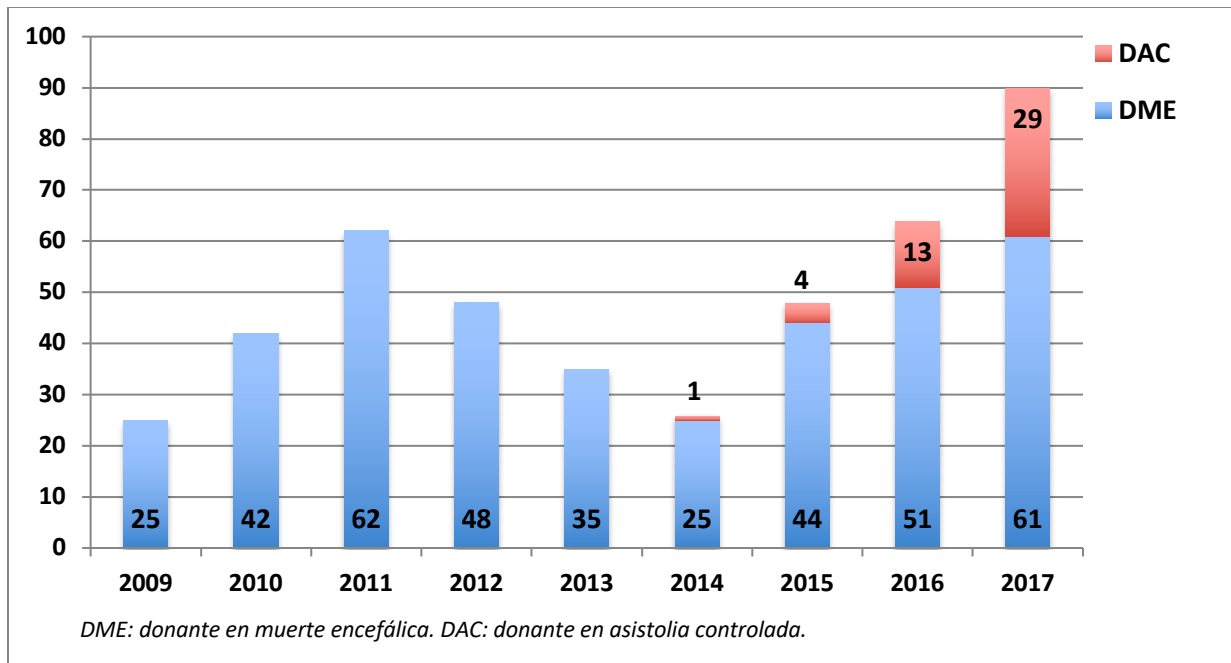
4.1.4. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.

TRASPLANTE HEPÁTICO vs HEPATORRENAL. La gran mayoría de los pacientes de la muestra (96,8%) fueron trasplantados exclusivamente de órgano hepático. Solo a 14 pacientes se les realizó un trasplante hepatorenal (3,2%), de los cuales, 11 (78,6%) presentaban necesidad de hemodiálisis, 1 (7,1%) necesidad de diálisis peritoneal y 2 (14,3%) no presentaron necesidad de ninguna técnica de reemplazo renal previa al TH. El ROTEM estuvo disponible en 9 (3,5%) pacientes a los que se les realizó un trasplante hepatorenal, mientras que 5 de ellos (2,7%) no pudieron ser manejados con el ROTEM.

TIPO DE DONANTE. 393 (89,3%) trasplantes se realizaron a partir de un órgano procedente de donante en muerte encefálica (DME) y 47 (10,7%) fueron realizados a partir de un órgano procedente de un donante en asistolia controlada (DAC) tipo III de Maastricht.

DISTRIBUCIÓN DE TRASPLANTES POR AÑO. La distribución del total de TH por año se puede ver en la Figura 12. En dicha Figura se observa un aumento en el número total de TH por año a partir del año 2014 en adelante, motivado por un mayor número de donantes, tanto de muerte encefálica como de muerte en asistolia controlada.

Figura 12. Distribución anual del número de trasplantes hepáticos y tipo de donante.



TRASPLANTE PRIMARIO vs RETRASPLANTE. En 55 ocasiones (12,5%) fue necesario realizar un retrasplante, de los cuales 25 (45,5%) se retrasplantaron en el primer mes tras el TH primario y 30 (54,5%) se retrasplantaron pasado un mes del TH primario.

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

4.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.

Al inicio del TH (fase de disección) la media de hemoglobina de la muestra global fue de $10,2 \pm 1,9$ gr/dL (rango 5,2-15,7 gr/dL; primer cuartil 8,2 gr/dL; mediana 9,4 gr/dL; tercer cuartil 10,6 gr/dL), la de plaquetas fue de 87.700 ± 60.880 U/mm³ (rango 17.000-546.000 U/mm³; primer cuartil 40.500 U/mm³; mediana 56.000 U/mm³; tercer cuartil 78.500 U/mm³) y la de fibrinógeno fue de 242 ± 94 mg/dL (rango 33-662 mg/dL; primer cuartil 162 mg/dL; mediana 203 mg/dL; tercer cuartil 267 mg/dL). El 94,2% de los pacientes presentó un FIBP ≥ 100 mg/dL, el 84,5% ≥ 150 mg/dL y el 66,8% ≥ 200 mg/dL al inicio de dicha fase. Estos datos de la fase de disección y los de las otras fases del TH, fase anhepática y fase neohepática, están recogidos en la Tabla 10.

Tabla 10. Valores de hemoglobina, plaquetas y fibrinógeno en cada una de las fases del trasplante.

	DISECCIÓN Media \pm DE Mediana (cuartiles) Rango	ANHEPÁTICA Media \pm DE Mediana (cuartiles) Rango	NEOHEPÁTICA Media \pm DE Mediana (cuartiles) Rango
Hb (gr/dL)	$10,2 \pm 1,9$ 9,4 (8,2 – 10,6) 5,2 – 15,7	$9,3 \pm 1,6$ 8,3 (7,6 – 9,7) 5,0 – 15,0	$8,5 \pm 1,3$ 8,2 (7,5 – 9,3) 3,6 – 13,3
PL (U/mm³)	87.700 ± 60.880 56.000 (40.500 – 78.500) 17.000 – 546.000	79.980 ± 55.960 56.000 (44.000 – 72.000) 13.000 – 678.000	65.600 ± 35.820 52.000 (41.000 – 62.000) 11.000 – 336.000
FibP (mg/dL)	292 ± 94 203 (162 – 267) 33 - 662	212 ± 72 172 (142 – 218) 40 - 522	180 ± 58 159 (125 – 193) 30 - 415

Hb: hemoglobina. PL: recuento plaquetario. FibP: fibrinógeno.

Se puede observar como los niveles medios de hemoglobina, plaquetas y fibrinógeno disminuyen conforme transcurren las distintas fases del TH.

Si se define plaquetopenia como una cifra de plaquetas al inicio del TH menor de 150.000 U/mm³, esta estuvo presente en el 90,5% de los pacientes trasplantados. El 45,7% presentó plaquetopenia moderada (50.000-100.000 U/mm³) y el 26,5% plaquetopenia severa (< 50.000 U/mm³).

4.2.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.

Al inicio del TH, en la fase de disección, el TP medio fue de 22,5 ±19,3 s (rango 12,8-19,4 s; primer cuartil 15,1 s; mediana 17,1 s; tercer cuartil 19,4 s), el INR medio fue de 1,72 ±0,89 (rango 1,12-5,68; primer cuartil 1,32; mediana 1,49; tercer cuartil 1,66), el TTPa medio fue de 65,2 ±91,8 s (rango 24,2-360 s; primer cuartil 32,2 s; mediana 36,3 s; tercer cuartil 69 s) y la media de la AP fue de 56,5 ±16,9% (rango 12-87%; primer cuartil 50%; mediana 57%; tercer cuartil 69%).

Al contrario que en apartado anterior, se observa un aumento del TP, INR y TTPa medios conforme progresan las distintas fases del TH. Si bien este aumento es progresivo para el TP y el INR, en el caso del TTPa se observa un leve incremento de la fase de disección (65,2 ±91,8 s) a la fase anhepática (66,4 ±80,8 s) y un gran aumento de la fase anhepática a la fase neohepática (113,3 ±111,8 s). Contrariamente a estos aumentos de los valores de TP, INR y TTPa, la AP sufre una disminución según avanza el TH (Tabla 11).

Tabla 11. Valores medios de las pruebas clásicas de coagulación.

	DISECCIÓN Media \pm DE Mediana (cuartiles) Rango	ANHEPÁTICA Media \pm DE Mediana (cuartiles) Rango	NEOHEPÁTICA Media \pm DE Mediana (cuartiles) Rango
TP (s)	22,5 \pm 19,3 17,1 (15,1 – 19,4) 12,8 – 19,4	32,3 \pm 56,9 18,6 (16,7 – 23,9) 1,6 – 336	35,4 \pm 11,1 36 (24 – 46,5) 19 – 50
INR	1,72 \pm 0,89 1,49 (1,32 – 1,66) 1,12 – 5,68	2,05 \pm 1,14 1,64 (1,48 – 2,12) 1,05 – 6,38	2,5 \pm 1,05 2,2 (1,76 – 2,15) 1,25 – 5,11
TTPa (s)	65,2 \pm 91,8 36,3 (32,2 – 69,0) 24,2 - 360	66,4 \pm 80,8 42,8 (33,1 – 52,4) 25,3 - 360	113,3 \pm 111,8 69,6 (55,7 – 94,3) 31 – 360
AP (%)	56,5 \pm 16,9 57,0 (50 – 69) 12,0 – 87,0	48,2 \pm 18,3 51 (37,5 – 57,7) 11 – 86	36,4 \pm 15,5 36 (25 – 46) 13 – 74

TP: tiempo de protrombina. INR: cociente normalizado internacional. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado. AP: actividad de protrombina.

4.2.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

En 10 pacientes de la muestra (2,3%) no se realizó transfusión de ninguno de los cuatro tipos de hemoderivados (CH, pPL, PFC o cFIB). A continuación se detalla la transfusión de cada uno de ellos.

CONCENTRADO DE HEMATÍES.

La mayoría de los pacientes trasplantados 406 (92,3%) recibieron transfusión de CH, mientras que 34 de ellos (7,7%) no recibieron ningún CH durante la intervención. La media de CH transfundidos fue de 5,04 \pm 3,81 CH (rango 1-35 CH; primer cuartil 3 CH; mediana 4 CH; tercer cuartil 6 CH). El número de CH que se transfundió con más frecuencia fue un total de 4 CH en el 20,9% de los casos, seguido de 2 CH en el 15,2% y 5 CH en el 10,4% de los casos (Figura 13, A).

PLAQUETAS.

Recibieron uno o más pool de plaquetas 303 pacientes (68,9%), mientras que 137 (31,1%) no necesitaron transfusión de plaquetas durante el TH. La media de pPL transfundidos fue de $1,15 \pm 1,06$ pPL (rango 1-7 pPL; primer cuartil 1 pPL; mediana 2 pPL; tercer cuartil 2 pPL). El número de pPL que se transfundió con más frecuencia fue un total de 1 pPL en el 50,3% de los casos, seguido de 2 pPL en el 36,5% (Figura 13, B).

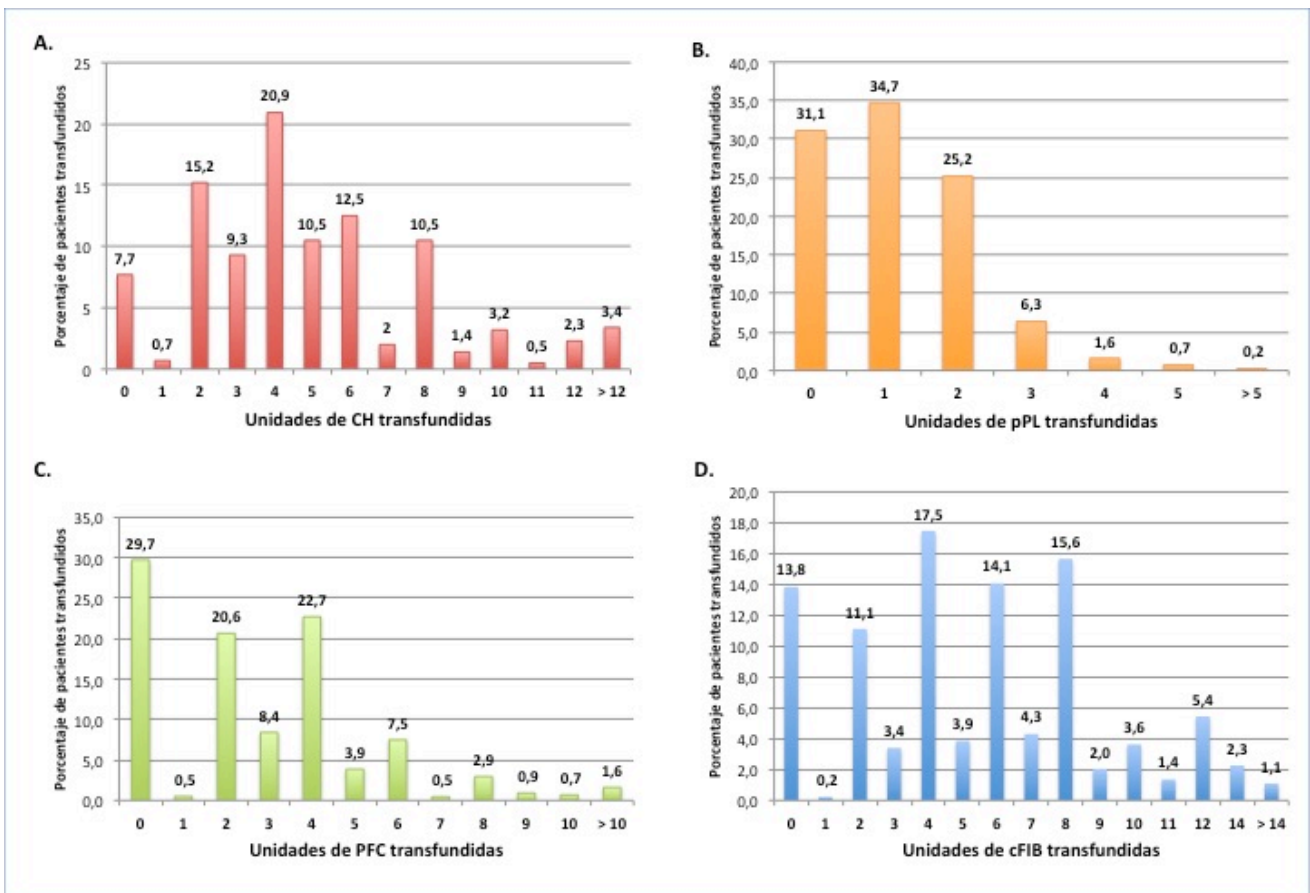
PLASMA FRESCO CONGELADO.

309 pacientes recibieron PFC (70,2%), mientras que 131 (29,8%) no recibieron PFC durante el TH. La media de PFC transfundidos fue de $2,91 \text{ PFC} \pm 3,09 \text{ PFC}$ (rango 1-35 PFC; primer cuartil 2 PFC; mediana 4 PFC; tercer cuartil 6 PFC). El número de unidades de PFC que se transfundió con más frecuencia fue un total de 4 PFC en el 32,3% de los casos, seguido de 2 PFC en el 29,4%, 3 PFC en el 11,9% y 6 PFC en el 10,6% de los casos (Figura 13, C).

FIBRINÓGENO.

379 pacientes (86,1%) fueron tratados con la administración de concentrado de fibrinógeno, mientras que 61 (13,9%) no recibieron ningún cFIB durante el TH. La media de cFIB administrados fue de $5,50 \pm 3,83$ cFIB (rango 1-24 cFIB; primer cuartil 6 cFIB; mediana 8 cFIB; tercer cuartil 12 cFIB). El número de cFIB que se administró con más frecuencia fue un total de 4 cFIB en el 20,3% de los casos, seguido de 8 cFIB en el 18,2%, 6 cFIB en el 16,3% y 2 cFIB en el 12,9% de los casos (Figura 13, D).

Figura 13. Relación de la cantidad de hemoderivados transfundidos de la muestra global.



TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS POR AÑO.

En la Tabla 12 y Figura 14 se recoge la transfusión media de hemoderivados por año. Observamos como la transfusión media de hemoderivados no sigue patrón alguno a lo largo del tiempo, no encontrando un aumento o disminución de ningún hemoderivado conforme el transcurso de los años. Podemos apreciar como el año 2012 presenta una media de transfusión de $3,97 \pm 3,38$ CH, $0,75 \pm 0,78$ pPL y $1,81 \pm 1,90$ PFC siendo estas las transfusiones medias más bajas de todos los años. El año que se realizó una menor transfusión de cFIB fue el año 2010 con una media de $3,78 \pm 3,65$ cFIB. Los años con mayor media de transfusiones varían según tipo de hemoderivado de tal manera que el año que más CH se transfundieron fue el año 2017 con una media de $5,74 \pm 3,37$ CH, el que más pPL se transfundieron fue el año 2013 con una media de

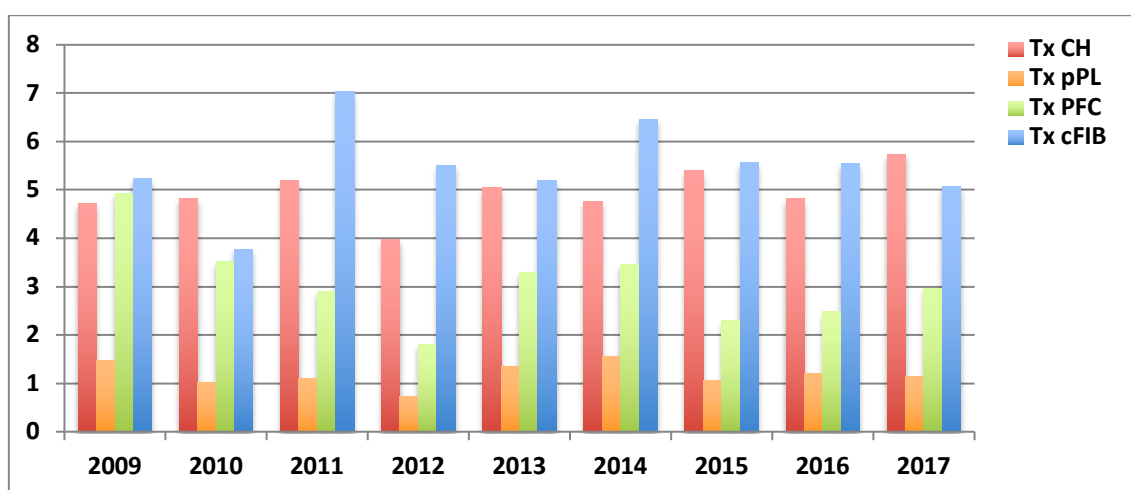
1,37 ±0,97 pPL, el año 2009 fue el año que más PFC se transfundió con una media de 4,92 ±3,68 PFC y, finalmente, el año 2011 fue el año en el que los pacientes recibieron más cFIB con una media de 7,04 ±4,65 cFIB.

Tabla 12. Distribución de la transfusión media de hemoderivados por año.

	Año de TH									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
n	25	42	62	48	35	26	48	64	90	
Tx CH	4,72 ±2,79	4,83 ±5,39	5,19 ±3,80	3,97 ±3,38	5,05 ±3,81	4,76 ±3,19	5,41 ±3,07	4,82 ±4,51	5,74 ±3,37	
Tx pPL	1,48 ±1,85	1,04 ±1,18	1,12 ±0,83	0,75 ±0,78	1,37 ±0,97	1,57 ±0,94	1,06 ±0,90	1,21 ±1,06	1,15 ±1,06	
Tx PFC	4,92 ±3,68	3,52 ±5,44	2,91 ±2,21	1,81 ±1,90	3,31 ±2,48	3,46 ±2,70	2,29 ±2,50	2,48 ±3,12	2,97 ±2,78	
Tx cFIB	5,24 ±3,55	3,78 ±3,65	7,04 ±4,65	5,50 ±3,04	5,20 ±3,35	6,46 ±4,08	5,56 ±3,17	5,54 ±4,12	5,08 ±3,66	

Tx: transfusión. CH: concentrado de hemáties. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno. Valores expresados como media ±DE.

Figura 14. Distribución de la transfusión media de hemoderivados por año.



4.2.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS VALORES DEL ROTEM.

En la fase de disección del TH, la amplitud media del EXTEM MCF fue de 51,97 \pm 11,27 mm (rango 10-83 mm; primer cuartil 40 mm; mediana 47 mm; tercer cuartil 55 mm), la del INTEM MCF fue de 52,01 \pm 11,33 mm (rango 6-82 mm; primer cuartil 41 mm; mediana 49 mm; tercer cuartil 57 mm) y la del FIBTEM MCF fue de 13,69 \pm 7,21 mm (rango 3-49 mm; primer cuartil 6 mm; mediana 9 mm; tercer cuartil 12 mm). En la Tabla 13 se pueden observar el resto de valores de cada una de las fases del TH.

Tabla 13. Valores del ROTEM en cada una de las fases del trasplante.

	DISECCIÓN (media \pm DE)	ANHEPÁTICA (media \pm DE)	NEOHEPÁTICA (media \pm DE)
EXTEM CT (s)	57,72 (\pm 20,20)	59,08 (\pm 19,27)	63,58 (\pm 22,94)
EXTEM A5 (mm)	33,93 (\pm 10,93)	30,72 (\pm 9,23)	25,67 (\pm 7,89)
EXTEM A10 (mm)	44,16 (\pm 11,75)	41,14 (\pm 10,10)	35,39 (\pm 9,16)
EXTEM A15 (mm)	48,61 (\pm 11,67)	45,74 (\pm 10,09)	40,06 (\pm 9,30)
EXTEM MCF (mm)	51,97 (\pm 11,27)	49,67 (\pm 8,85)	44,79 (\pm 9,37)
INTEM CT (s)	175,34 (\pm 40,78)	181,41 (\pm 62,81)	212,76 (\pm 63,93)
INTEM A5 (mm)	36,25 (\pm 10,73)	33,77 (\pm 9,38)	29,12 (\pm 7,93)
INTEM A10 (mm)	45,50 (\pm 11,23)	43,27 (\pm 10,08)	38,29 (\pm 8,64)
INTEM A15 (mm)	49,43 (\pm 11,17)	47,36 (\pm 10,12)	42,65 (\pm 8,81)
INTEM MCF (mm)	52,01 (\pm 11,32)	50,54 (\pm 9,81)	46,84 (\pm 8,63)
FIBTEM CT (s)	55,58 (\pm 14,59)	66,76 (\pm 79,72)	69,09 (\pm 89,44)
FIBTEM A5 (mm)	11,45 (\pm 5,58)	9,50 (\pm 4,36)	8,32 (\pm 4,37)
FIBTEM A10 (mm)	12,55 (\pm 6,34)	10,49 (\pm 4,68)	9,29 (\pm 5,16)
FIBTEM A15 (mm)	13,16 (\pm 6,69)	10,92 (\pm 4,91)	9,62 (\pm 5,38)
FIBTEM MCF (mm)	13,69 (\pm 7,20)	11,36 (\pm 5,38)	10,23 (\pm 6,11)

CT: tiempo de coágulo (seg). A5, A10 y A15: amplitud a los 5 min, a los 10 min y a los 15 min (mm). MCF: máxima firmeza del coágulo (mm). Valores expresados como media \pm DE.

Todos los valores de amplitud (A5, A10, A14 y MCF) obtenidos en las tres variables del ROTEM (EXTEM, INTEM y FIBTEM) muestran una disminución de su amplitud media en milímetros conforme se suceden las diferentes fases del trasplante,

presentando en la fase de disección una amplitud media mayor que la de la fase anhepática y esta que la de la fase neohepática. De forma contraria, los valores de duración (CT) de las tres variables del RTOEM (EXTEM, INTEM y FIBTEM) presentan un aumento de su duración media en segundos a lo largo del TH (Tabla 13).

4.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE GRUPOS: SinROTEM vs ROTEM.

La muestra a estudio fue dividida en dos grupos de pacientes:

- Grupo SinROTEM: 185 pacientes manejados según las pruebas clásicas de la coagulación.
- Grupo ROTEM: 255 pacientes manejados según la tromboelastometría (ROTEM).

4.3.1. SEXO, EDAD E IMC.

Respecto a las variables demográficas sexo y edad, se consideran ambos grupos de estudio, el grupo SinROTEM y el grupo ROTEM, homogéneos y por lo tanto comparables entre sí (Tabla 14).

El grupo ROTEM mostró 196 (76,9%) hombres y 59 (23,1%) mujeres y el grupo SinROTEM mostró 144 (77,8%) hombres y 41 (22,2%) mujeres, no siendo estadísticamente significativa la diferencia entre grupos ($p = 0,785$).

Al analizar la edad, no hubo diferencias significativas en ambos grupos ($p = 0,912$). La edad media en el grupo SinROTEM fue de $54,8 \pm 10,8$ años y la del grupo ROTEM de $54,7 \pm 9,5$ años.

El IMC medio del grupo SinROTEM fue de $27,4 \pm 4,4$ y el del grupo ROTEM fue de $27,9 \pm 5,2$ ($p = 0,160$).

Tabla 14. Comparación entre grupos de las variables sexo, edad e IMC.

	ROTEM	SinROTEM	p
SEXO %(H/M)	76,9% / 23,1%	77,8% / 22,2%	0,785
EDAD (años)	54,7 ±9,5	54,8 ±10,8	0,912
IMC (Kg/m ²)	27,92 ±5,2	27,4 ±4,4	0,160

4.3.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.

Ninguna de las variables CTP, MELD, MELD-Na e INR mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos por lo que, respecto a dichas variables, los grupos SinROTEM y ROTEM son equiparables (Tabla 15).

Tabla 15. Comparación entre grupos SinROTEM y ROTEM y variables CTP, MELD e INR.

	ROTEM	SinROTEM	p
CTP	7,9 ±1,8	7,7 ±1,8	0,243
MELD	14,8 ±6,8	14,7 ±6,6	0,652
MELD-Na	16,2 ±7,0	15,9 ±6,6	0,665
INR preTH	1,44 ±0,54	1,53 ±0,88	0,187

4.3.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.

Al comparar las diferentes etiología que indicaron el TH en cada grupo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, a excepción de la indicación por VHB, etiología esta más frecuente en el grupo ROTEM (7,8%) que en el grupo SinROTEM (3,2%) y siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación entre grupos SinROTEM y ROTEM y etiologías del trasplante.

ETIOLOGÍA	ROTEM (n = 255)	SinROTEM (n = 185)	p
Cirrosis ETANÓLICA	115 (45,1%)	84 (45,4%)	0,949
Cirrosis VHC	92 (36,1%)	60 (32,4%)	0,427
Cirrosis VHB	20 (7,8%)	6 (3,2%)	0,043
TUMORAL	28 (10,9%)	15 (8,1%)	0,317
FHA	39 (15,3%)	41 (22,1%)	0,065
Cirrosis BILIARES	7 (2,7%)	9 (4,8%)	0,241
OTRAS	32 (12,5%)	25 (13,5%)	0,766

Datos expresados como número total de casos y (porcentaje del total de casos).

4.3.4. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.

La distribución de pacientes con trasplantes hepatorenales y de retrasplantes fue similar en ambos grupos ($p = 0,626$ y $p = 0,258$, respectivamente).

En el grupo ROTEM hubo 10 (3,9%) pacientes que recibieron un órgano de DAC mientras que en el grupo SinROTEM fueron 37 (20%) pacientes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación entre grupos de diferentes variables preoperatorias.

	ROTEM (255)	SinROTEM (185)	p
THR	9 (3,5%)	5 (2,7%)	0,626
DAC	10 (3,9%)	37 (20%)	< 0,001
ReTH	28 (10,9%)	27 (14,6%)	0,258
ReTH < 1m	10 (3,9%)	15 (8,1%)	0,061
ReTH > 1m	18 (7,1%)	12 (6,5%)	0,814

THR: trasplante hepatorenal. DAC: donante en asistolia controlada. ReTH: retrasplante (<1m: antes de un mes tras el TH primario; >1m: tras el primer mes del TH primario). Datos expresados como número total de casos y (porcentaje del total de casos).

4.3.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO (SinROTEM vs ROTEM).

La comparación de las variables intraoperatorias (hemoglobina, plaquetas y fibrinógeno) entre ambos grupos se puede observar en la Tabla 18. Los niveles de hemoglobina, plaquetas y fibrinógeno son similares en ambos grupos. Únicamente los niveles de fibrinógeno en la fase neohepática presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,017$), presentando los pacientes del grupo SinROTEM una media de fibrinógeno (188 ± 54 mg/dL) mayor que la de los pacientes del grupo ROTEM (174 ± 60 mg/dL).

Tabla 18. Comparación entre grupos (ROTEM y SinROTEM) de las variables intraoperatorias hemoglobina, plaquetas y fibrinógeno.

	DISECCIÓN			ANHEPÁTICA			NEOHEPÁTICA		
	ROTEM (185)	SinROTEM (255)	p	ROTEM (185)	SinROTEM (255)	p	ROTEM (185)	SinROTEM (255)	p
Hb (gr/dL)	10,1 ±1,8	10,3 ±1,9	0,086	9,2 ±1,6	9,3 ±1,6	0,331	8,5 ±1,3	8,4 ±1,5	0,305
PL (U/mm ³)	88.600 ±64.900	86.300 ±54.600	0,707	78.600 ±48.600	81.900 ±65.300	0,556	65.200 ±35.180	66.200 ±35.300	0,775
FibP (mg/dL)	242 ±97	239 ±90	0,744	208 ±74	218 ±71	0,186	174 ±60	188 ±54	0,017

Hb: hemoglobina. PL: recuento plaquetario. FibP: fibrinógeno.

4.3.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN (SinROTEM vs ROTEM).

Las variables de las pruebas clásicas de coagulación entre ambos grupos se puede observar en la Tabla 19. Al igual que en apartado anterior, las cifras medias de TP, INR, TTPa y AP son similares en ambos grupos en las distintas fases del TH sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 19. Comparación entre grupos (ROTEM y SinROTEM) de las pruebas clásicas de coagulación.

	DISECCIÓN			ANHEPÁTICA			NEOHEPÁTICA		
	ROTEM (185)	SinROTEM (255)	p	ROTEM (185)	SinROTEM (255)	p	ROTEM (185)	SinROTEM (255)	p
TP (s)	21,7 ±17,8	22,7 ±18,6	0,186	32,1 ±55,2	32,9 ±55,8	0,917	36,7 ±13,1	34,8 ±11,5	0,411
INR	1,66 ±0,82	1,73 ±0,87	0,107	2,01 ±1,08	2,12 ±1,12	0,556	2,61 ±1,11	2,45 ±1,03	0,652
TTPa (s)	64,5 ±82,1	67,4 ±90,2	0,645	64,7 ±75,6	67,8 ±81,2	0,286	115,3 ±112,4	112,4 ±109,6	0,878
AP (%)	55,1 ±16,1	57,2 ±17,3	0,436	46,5 ±17,4	49,2 ±18,6	0,122	37,8 ±16,2	34,5 ±14,8	0,178

TP: tiempo de protrombina. INR: cociente normalizado internacional. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado. AP: actividad de protrombina.

4.3.7. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS (SinROTEM vs ROTEM).

4.3.7.1. PRIMER ANÁLISIS.

2 pacientes en el grupo SinROTEM (1%) y 8 pacientes en el grupo ROTEM (3,1%) no recibieron ningún tipo de hemoderivado, de tal forma que el grupo ROTEM presentó una cantidad significativamente mayor de pacientes que no recibieron ningún tipo de hemoderivado comparado con el grupo SinROTEM. En la Figura 15 se pueden observar el porcentaje y la distribución de los distintos hemoderivados transfundidos a ambos grupos (SinROTEM y ROTEM) con el fin de comparar el manejo de la coagulación y la transfusión de hemoderivados mediante el uso de las pruebas clásicas de la coagulación y la tromboelastometría.

CONCENTRADO DE HEMATÍES.

En el grupo SinROTEM el 6% de los pacientes no recibió ningún CH frente al 9% de los pacientes del grupo ROTEM. En el grupo SinROTEM el 7% de los pacientes recibió ≤ 2 CH, el 35% ≤ 4 CH y el 59% > 4 CH frente al grupo ROTEM donde el 23% de los pacientes recibió ≤ 2 CH, el 54% ≤ 4 CH y el 36% > 4 CH (Figura 15, A).

POOL DE PLAQUETAS.

El porcentaje de pacientes que no recibieron ningún pPL fue del 27% en el grupo SinROTEM y del 34% en el grupo ROTEM. En el grupo SinROTEM recibieron 1 o 2 pPL el 62% de los pacientes y ≥ 3 pPL el 11%. En el grupo ROTEM el 58% de los pacientes recibió 1 o 2 pPL y el 8% ≥ 3 pPL (Figura 15, B).

En el grupo SinROTEM, el 90,9% de los pacientes presentó plaquetopenia (plaquetas < 150.000 U/mm³), el 44,9% plaquetopenia moderada (plaquetas entre 50.000 y 100.000 U/mm³) y el 28,4% plaquetopenia severa (plaquetas < 50.000 U/mm³), mientras que en el grupo ROTEM, el 90,2% de los pacientes presentó plaquetopenia, el 46,3% plaquetopenia moderada y el 25,1% plaquetopenia severa, con diferencias entre grupos no significativas.

PLASMA FRESCO CONGELADO.

El 29% de pacientes del grupo SinROTEM y el 31% del grupo ROTEM no necesitaron transfusión de PFC. En el grupo SinROTEM el 15% de los pacientes recibió ≤ 2 PFC, el 49% ≤ 4 PFC y el 23% 5 o más PFC. En el grupo ROTEM el 26% de los pacientes recibió ≤ 2 PFC, el 55% ≤ 4 PFC y el 15% 5 o más PFC (Figura 15, C).

CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO.

La administración de cFIB no fue necesaria en el 16% de pacientes del grupo SinROTEM y el 12% del grupo ROTEM. En el grupo SinROTEM el 18% de los pacientes recibió ≤ 2 cFIB, el 49% ≤ 4 cFIB, el 68% ≤ 6 cFIB, el 78% ≤ 8 y el 4% > 8 cFIB. En el grupo ROTEM el 6% de los pacientes recibió ≤ 2 cFIB, el 19% ≤ 4 cFIB, el 36% ≤ 6 cFIB, el 63% ≤ 8 cFIB y 25% > 8 cFIB (Figura 15, D).

En la Tabla 20 y Figura 16 se observa que el grupo ROTEM presenta una media de transfusión de concentrado de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado menor que el grupo SinROTEM, de tal manera que el grupo ROTEM recibió una media de $4,69 \pm 4,23$ CH, $1,08 \pm 1,08$ pPL y $2,80 \pm 2,41$ PFC frente a una media de $5,52 \pm 3,09$ de CH, $1,25 \pm 1,02$ de pPL y $3,06 \pm 2,60$ de PFC del grupo SinROTEM ($p = 0,020$, $p = 0,085$ y $p = 0,384$, respectivamente). Respecto a la transfusión de concentrado de fibrinógeno (cFIB), esta fue mayor en el grupo ROTEM ($6,66 \pm 4,11$) que en el grupo SinROTEM ($3,90 \pm 2,69$) ($p < 0,001$).

Figura 15. Distribución de la transfusión de hemoderivados según SinROTEM vs ROTEM.

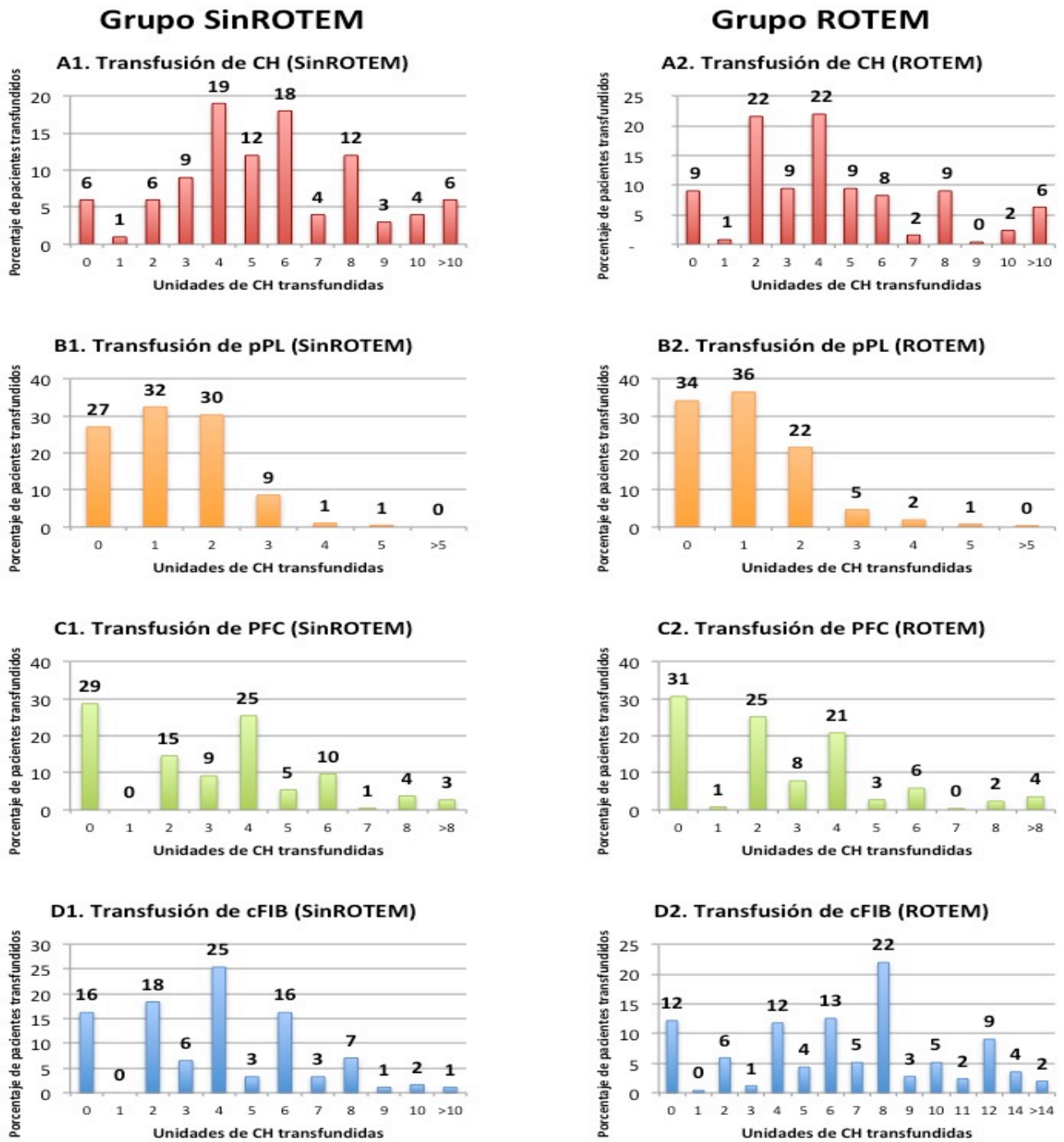
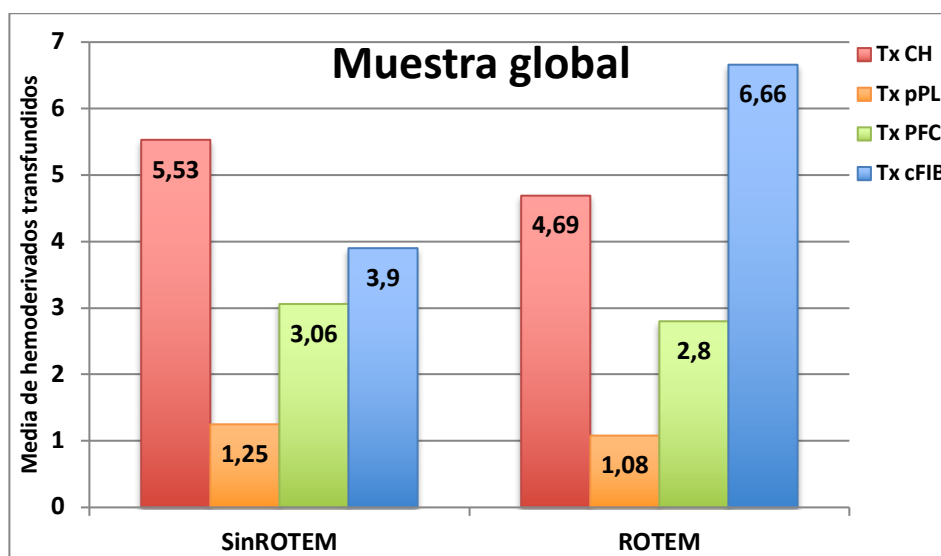


Tabla 20. Comparación de la transfusión de hemoderivados según grupos SinROTEM vs ROTEM.

Tx	Muestra global		p
	SinROTEM	ROTEM	
CH	5,53 ±3,09 (5,11 – 5,98)	4,69 ±4,23 (4,18 – 5,24)	0,020
pPL	1,25 ±1,02 (1,10 – 1,40)	1,08 ±1,08 (0,95 – 1,20)	0,085
PFC	3,06 ±2,60 (2,70 – 3,45)	2,80 ±2,41 (2,40 – 3,29)	0,384
cFIB	3,90 ±2,69 (3,52 – 4,28)	6,66 ±4,11 (6,19 – 7,14)	< 0,001

Tx: transfusión. CH: concentrado de hemáties. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno. Valores expresados como media ±DE (IC 95%).

Figura 16. Comparación de la transfusión de hemoderivados según grupos SinROTEM vs ROTEM.



4.3.7.2. ANÁLISIS DEPURADO.

Dado que en algunos casos se observó una transfusión de hemoderivados "excesiva" para la norma, se decidió realizar un análisis de posibles casos atípicos. Tras dicho análisis se obtuvieron 5 casos con una puntuación mayor de 3 en el índice de anomalía, siendo estos los siguientes: transfusión de 35 y 21 CH, transfusión de 35 y 14 PFC y transfusión de 7 pPL. Los cinco casos fueron excluidos de un nuevo análisis comparativo de la transfusión de hemoderivados ente grupos obteniendo los resultados expresados en la Tabla 21 y Figura 17.

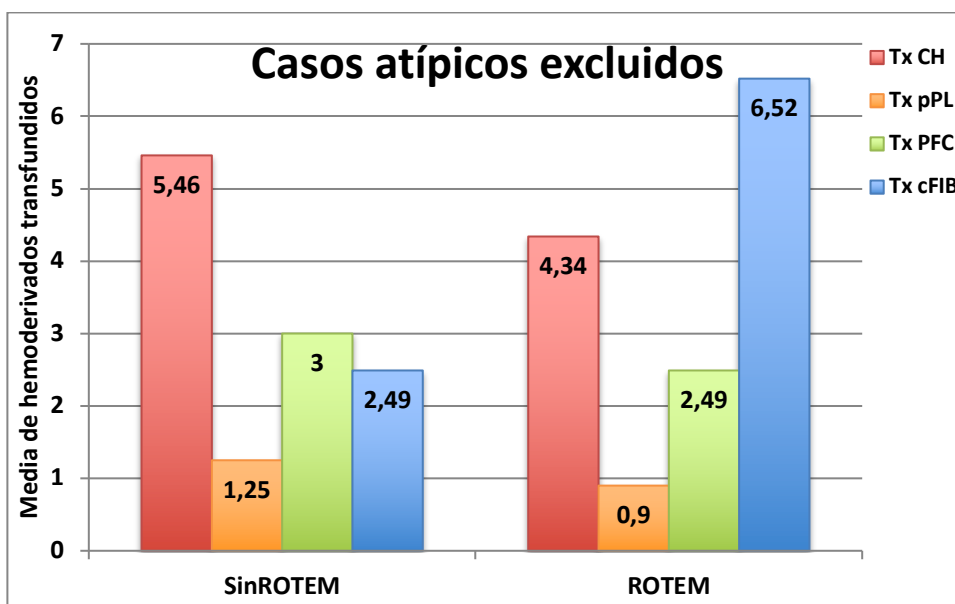
Tras este nuevo análisis se observa un pequeño aumento en las diferencias de la transfusión de CH, pPL y PFC entre grupos, manteniendo el grupo ROTEM una media de transfusión menor que el grupo SinROTEM. De tal manera, el grupo ROTEM recibió una media de 4,34 \pm 3,10 CH, 0,90 \pm 0,95 pPL y 2,49 \pm 2,30 PFC frente a los 5,46 \pm 2,98 CH, 1,25 \pm 1,01 pPL y 3,00 \pm 2,48 PFC del grupo SinROTEM y siendo en este caso estadísticamente significativas para los tres hemoderivados ($p < 0,001$, 0,013 y 0,028, respectivamente). La diferencia entre grupos respecto a la transfusión de cFIB se mantiene similar a la obtenida sin excluir los casos atípicos, siendo igualmente mayor en el grupo ROTEM (6,52 \pm 3,96 cFIB) frente a los 3,45 \pm 2,59 cFIB administrados en el grupo SinROTEM ($p < 0,001$).

Tabla 21. Comparación de la transfusión de hemoderivados según grupos SinROTEM vs ROTEM excluyendo los casos atípicos.

Tx	Casos atípicos excluidos		p
	SinROTEM	ROTEM	
CH	5,46 \pm 2,98 (5,02 - 5,87)	4,34 \pm 3,10 (3,93-4,76)	< 0,001
pPL	1,25 \pm 1,01 (1,09-1,39)	0,90 \pm 0,95 (0,90-1,13)	0,013
PFC	3,00 \pm 2,48 (2,64-3,34)	2,49 \pm 2,30 (2,21-2,78)	0,028
cFIB	3,84 \pm 2,59 (3,45-4,24)	6,52 \pm 3,96 (6,02-7,02)	< 0,001

Tx: transfusión. CH: concentrado de hematíes. pPL: pool de plaquetas: PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno. Valores expresados como media \pm DE (IC 95%).

Figura 17. Comparación de la transfusión de hemoderivados según grupos SinROTEM vs ROTEM excluyendo los casos atípicos.



4.3.7.3. ODDS RATIO Y RIESGO RELATIVO DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

Tras el análisis de la odds ratio los intervalos de confianza al 95% para los cuatro hemoderivados incluyen el 1, no hallando asociación estadísticamente significativa entre el uso del ROTEM y la transfusión de hemoderivados en ningún caso, ni sobre la muestra global ni con los casos atípicos excluidos. (Tabla 22).

Tabla 22. Riesgo relativo y odds ratio de la transfusión de hemoderivados en el caso de pacientes sin ROTEM.

Tx	Muestra Global		Casos atípicos excluidos	
	RR (IC95%)	OR (IC95%)	RR (IC95%)	OR (IC95%)
CH	1,03 (0,98 - 1,09)	1,56 (0,74 - 3,30)	1,03 (0,98 - 1,09)	1,59 (0,75 - 3,35)
pPL	1,10 (0,98 - 1,25)	1,39 (0,92 - 2,11)	1,11 (0,98 - 1,26)	1,43 (0,94 - 2,16)
PFC	1,02 (0,91 - 1,16)	1,09 (0,72 - 1,66)	1,03 (0,91 - 1,17)	1,12 (0,73 - 1,70)
cFIB	0,95 (0,88 - 1,03)	0,71 (0,41 - 1,23)	0,95 (0,88 - 2,09)	0,72 (0,42 - 1,25)

Tx: transfusión. CH concentrado de hematies. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno. RR: riesgo relativo. OR: odds ratio.

4.3.7.4. COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS POR AÑO.

Las diferencias entre grupos en cuanto a la cantidad de hemoderivados transfundidos por año se observan en la Tabla 23.

Tabla 23. Comparación entre grupos de la transfusión media de hemoderivados por año.

Año	Grupo	n	Tx CH		Tx pPL		Tx PFC		Tx cFIB	
2009	SinROTEM	3	6,66 ±1,15	p = 0,048	2,33 ±2,51	p = 0,406	5,66 ±2,51	p = 0,642	2,66 ±1,15	p = 0,018
	ROTEM	22	4,45 ±2,85		1,36 ±1,78		4,81 ±3,85		5,59 ±3,63	
2010	SinROTEM	4	4,94 ±5,62	p = 0,447	1,10 ±1,22	p = 0,132	3,65 ±5,69	p = 0,284	2,75 ±2,50	p = 0,451
	ROTEM	38	3,75 ±2,36		0,50 ±0,57		2,25 ±1,70		3,89 ±3,76	
2011	SinROTEM	5	5,26 ±3,93	p = 0,398	1,60 ±0,54	p = 0,107	3,10 ±2,19	p = 0,421	2,20 ±1,48	p < 0,001
	ROTEM	57	4,40 ±1,81		1,08 ±0,85		2,01 ±2,44		7,47 ±4,60	
2012	SinROTEM	0								
	ROTEM	48	3,97 ±3,38		0,75 ±0,78		1,81 ±1,90		5,50 ±3,04	
2013	SinROTEM	16	5,37 ±3,38	p = 0,652	1,37 ±0,88	p = 0,984	3,75 ±2,26	p = 0,342	3,00 ±2,30	p < 0,001
	ROTEM	19	4,78 ±4,22		1,36 ±1,06		2,94 ±2,65		7,05 ±2,99	
2014	SinROTEM	15	5,06 ±2,93	p = 0,603	1,60 ±0,91	p = 0,890	3,66 ±2,19	p = 0,682	4,00 ±2,67	p < 0,001
	ROTEM	11	4,36 ±3,61		1,54 ±1,03		3,18 ±3,37		9,81 ±3,18	
2015	SinROTEM	28	6,35 ±3,17	p = 0,008	1,17 ±0,98	p = 0,282	2,89 ±2,69	p = 0,038	4,71 ±3,23	p = 0,023
	ROTEM	20	4,10 ±2,42		0,90 ±0,78		1,45 ±1,98		6,75 ±2,75	
2016	SinROTEM	44	5,05 ±7,17	p = 0,847	1,31 ±0,95	p = 0,322	2,54 ±2,22	p = 0,858	3,70 ±2,32	p < 0,001
	ROTEM	20	4,72 ±2,67		1,00 ±1,25		2,35 ±4,59		9,60 ±4,36	
2017	SinROTEM	70	5,97 ±3,34	p = 0,235	1,12 ±1,06	p = 0,657	3,18 ±2,93	p = 0,187	4,12 ±2,82	p < 0,001
	ROTEM	20	4,95 ±3,45		1,25 ±1,11		2,25 ±2,09		8,45 ±4,31	

Tx: transfusión. CH concentrado de hemáties. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno.

El año con mayor porcentaje de pacientes incluidos en el grupo ROTEM fue el año 2012 con un 100% de los pacientes. El año que menor porcentaje de pacientes fueron incluidos en el grupo ROTEM fue el año 2017 con un 28,6%.

CONCENTRADOS DE HEMATÍES.

Se observó que la transfusión de CH fue mayor en los pacientes del grupo SinROTEM que en los del grupo ROTEM en todos los años siendo estas diferencia estadísticamente significativas únicamente en los años 2009 y 2015, años en los que la media de CH transfundidos fue mayor en el grupo SinROTEM. Dicho grupo recibió una media en 2009 de $6,66 \pm 1,15$ CH y en 2015 de $6,35 \pm 3,17$ CH, frente a los pacientes del grupo ROTEM que recibieron una media de $4,45 \pm 2,85$ CH en 2009 y $4,10 \pm 2,42$ CH en 2015 ($p = 0,048$ y $p = 0,008$, respectivamente).

POOL DE PLAQUETAS.

Para el caso de las plaquetas ocurrió lo mismo que en el apartado anterior, la transfusión de plaquetas fue mayor en los pacientes del grupo SinROTEM en todos los años, salvo en el 2017, año en el que los pacientes del grupo ROTEM recibieron una media de pPL ligeramente superior que los del grupo SinROTEM, sin diferencia estadísticamente significativa en ningún año.

PLASMA FRESCO CONGELADO.

Respecto a la transfusión de PFC, esta fue mayor en los pacientes del grupo SinROTEM que en los del grupo ROTEM en todos los años, no siendo estadísticamente significativa ninguna de estas diferencias salvo en el año 2015 donde el los pacientes del grupo SinROTEM recibieron una media de $2,89 \pm 2,69$ PFC frente a los $1,45 \pm 1,98$ PFC de media que recibieron los pacientes del grupo ROTEM ($p = 0,038$).

CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO.

El grupo SinROTEM recibió una media de cFIB menor que los pacientes del grupo ROTEM, siendo estas diferencias estadísticamente significativas todos los años con excepción del año 2010.

4.4. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES PREOPERATORIAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

Fueron analizadas las relaciones entre las variables preoperatorias y la necesidad de hemoderivados. Los diferentes grupos que se establecieron fueron:

- Pacientes que no fueron transfundidos con ningún CH (n = 34) frente a los que sí recibieron algún CH (n = 406).
- Pacientes no transfundidos de pPL (n = 137) frente a los que sí recibieron algún pPL (n = 303).
- Pacientes a los que no se les transfundió ningún PFC (n = 131) frente a los que fueron transfundidos con algún PFC (n = 309).
- Pacientes que no recibieron ningún cFIB (n = 61) frente a aquellos que sí recibieron algún cFIB (n = 379).

4.4.1. EDAD, SEXO E IMC.

Tras el análisis de la muestra se observó que el grupo de pacientes que recibió algún CH presentó una media de edad superior ($55,1 \pm 10,08$ años) a la media del grupo de pacientes que no recibieron ningún CH ($51,5 \pm 10,46$ años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,049$). La transfusión de pPL, PFC y cFIB no presentó. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad media de los pacientes que necesitaron transfusión del resto de hemoderivados, pPL, PFC y cFIB, y los que no fueron transfundidos.

El sexo y el IMC no se relacionaron con mayor necesidad de transfusión de ninguno de los hemoderivados (Tabla 24).

Tabla 24. Relación entre las variables sexo, edad e IMC y la transfusión de hemoderivados.

Variable	CH (n=440)			pPL (n=440)			PFC (n=440)			cFIB (n=440)		
	Con Tx (n=406)	Sin Tx (n=34)	p	Con Tx (n=303)	Sin Tx (n=137)	p	Con Tx (n=309)	Sin Tx (n=131)	p	Con Tx (n=379)	Sin Tx (n=61)	p
Sexo (H/M)	77,1% 22,9%	79,4% 20,6%	0,475	78,9% 21,1%	73,7% 26,3%	0,879	78,6% 21,4%	74,0% 26,0%	0,563	77,0% 33,0%	78,7% 21,3%	0,428
Edad (años)	55,09 ±10,07	51,52 ±10,45	0,049	55,18 ±9,72	54,00 ±10,98	0,255	54,35 ±10,49	55,92 ±9,18	0,119	54,83 ±10,02	54,68 ±10,88	0,914
IMC (Kg/m ²)	27,59 ±4,87	29,07 ±6,12	0,178	27,92 ±4,91	27,23 ±4,99	0,177	27,53 ±4,80	28,10 ±5,25	0,274	27,74 ±5,05	27,48 ±4,21	0,667

Tx: transfusión. CH: concentrado de hemáties. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno.

4.4.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.

Todos los pacientes que requirieron algún tipo de hemoderivado presentaron una media de puntuación CTP mayor que los que no necesitaron transfusión, cualquiera que fuera el hemoderivado (CH, pPL, PFC o cFIB), siendo esta diferencia estadísticamente significativa solo en el caso de la transfusión de PFC. Así, los pacientes que fueron transfundidos con algún PFC presentaron una puntuación media de CTP de 8,13 ±1,82 puntos frente a los 7,31 ±1,79 puntos de media del grupo de pacientes que no requirió ningún PFC ($p > 0,001$) (Tabla 25).

Igualmente, la puntuación MELD media de los pacientes que necesitaron algún CH, pPL, PFC o cFIB fue mayor que la de los pacientes que no necesitaron ninguno de esos hemoderivados. Los pacientes a los que se les administró algún CH, pPL, PFC o cFIB presentaron una puntuación MELD media de 14,97 ±6,74 puntos, 15,2 ±6,36 puntos, 15,8 ±7,05 puntos y 14,97 ±6,80 puntos, frente a los 12,2 ±6,46 puntos, 13,8 ±7,48 puntos, los 12,3 ±5,27 puntos y 13,44 ±6,32 puntos de puntuación MELD media de los pacientes a los que no se les administraron, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en todos los casos ($p = 0,022$, $p = 0,035$, $p < 0,001$ y $p = 0,101$, respectivamente) (Tabla 25).

La puntuación MELD-Na sigue la misma tendencia que las dos puntuaciones anteriores observando una media de puntuación mayor en los pacientes que necesitaron algún tipo de hemoderivado frente a los que no fueron transfundidos. La diferencia entre la puntuación MELD-Na media de los pacientes que necesitaron transfusión de CH (16,36 ±6,85 puntos) y la de los pacientes que no fueron transfundidos con CH (13,26 ±6,65 puntos) fue estadísticamente significativa (p = 0,012), al igual que la puntuación media de los pacientes que necesitaron algún PFC (17,21 ±7,04 puntos) frente a los pacientes que no necesitaron ningún PFC (13,55 ±5,75 puntos) (p = < 0,001) (Tabla 25).

Acerca del valor del INR preoperatorio, las diferencias entre los valores medios de INR de los pacientes que necesitaron algún hemoderivado y el valor medio de los pacientes a los que no se les administró ningún hemoderivado no fueron estadísticamente significativas (Tabla 25).

Tabla 25. Relación entre la puntuación CTP, MELD, MELD-Na y el INR y la transfusión de hemoderivados.

Variable	CH (n=440)			pPL (n=440)			PFC (n=440)			cFIB (n=440)		
	Con Tx (n=406)	Sin Tx (n=34)	p	Con Tx (n=303)	Sin Tx (n=137)	p	Con Tx (n=309)	Sin Tx (n=131)	p	Con Tx (n=379)	Sin Tx (n=61)	p
CTP	7,93 ±1,88	7,32 ±1,98	0,064	7,96 ±1,72	7,74 ±2,11	0,286	8,13 ±1,82	7,31 ±1,79	< 0,001	7,93 ±1,76	7,66 ±2,33	0,389
MELD	14,97 ±6,74	12,20 ±6,46	0,022	15,22 ±6,36	13,75 ±7,48	0,035	15,79 ±7,05	12,34 ±5,27	< 0,001	14,97 ±6,80	13,44 ±6,32	0,101
MELD-Na	16,36 ±6,85	13,26 ±6,65	0,012	16,49 ±6,49	15,29 ±7,62	0,111	17,21 ±7,04	13,55 ±5,75	< 0,001	16,30 ±6,90	14,97 ±6,69	0,160
INR preTH	1,49 ±0,72	1,39 ±0,38	0,419	1,48 ±0,55	1,49 ±0,97	0,836	1,49 ±0,75	1,45 ±0,57	0,555	1,49 ±0,71	1,44 ±0,69	0,631

Tx: transfusión. CH: concentrado de hematíes. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno. Valores expresados como media ±DE.

4.4.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.

Entre todas las etiologías que indicaron el TH se observó que la proporción de pacientes con VHC fue mayor (78,9%) en el grupo de pacientes que necesitaron transfusión de algún pPL que la del grupo de pacientes que no necesitó ningún pPL (63,5%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 26). El resto de diferencias entre las distintas proporciones de pacientes con una u otra etiología y los grupos de pacientes que recibieron o no algún tipo de hemoderivado no alcanzó significación estadística en ninguno de los casos (Tabla 26).

Tabla 26. Relación de las etiologías y la transfusión de hemoderivados.

ETIOLOGÍA		CH (n=440)			pPL (n=440)			PFC (n=440)			cFIB (n=440)		
		Con Tx (n=406)	Sin Tx (n=34)	p	Con Tx (n=303)	Sin Tx (n=137)	p	Con Tx (n=309)	Sin Tx (n=131)	p	Con Tx (n=379)	Sin Tx (n=61)	p
Cirrosis ETANÓLICA	SÍ	45,6%	41,2%	0,621	43,2%	49,6%	0,212	45,3%	45%	0,959	43,5%	55,7%	0,076
	NO	54,4%	58,8%		56,8%	50,4%		54,7%	55%		56,5%	44,3%	
Cirrosis VHC	SÍ	34,2%	38,2%	0,638	39,6%	23,4%	0,001	35,3%	32,8%	0,621	36,1%	24,6%	0,078
	NO	65,8%	61,6%		60,4%	76,6%		64,7%	67,2%		63,9%	75,4%	
Cirrosis VHB	SÍ	5,4%	11,8%	0,131	5,9%	5,9%	0,967	5,5%	6,9%	0,578	5,8%	6,6%	0,771
	NO	94,6%	88,2%		94,1%	94,2%		94,5%	93,1%		94,2%	93,4%	
TUMORAL	SÍ	10,3%	2,9%	0,232	8,6%	12,4%	0,211	10,7%	7,6%	0,325	10%	8,2%	0,655
	NO	89,7%	97,1%		91,4%	87,6%		89,3%	92,4%		90%	91,8%	
FHA	SÍ	17,5%	26,5%	0,192	17,5%	19,7%	0,577	16,5%	22,1%	0,161	18,5%	16,4%	0,696
	NO	82,5%	73,5%		82,5%	80,3%		83,5%	83,5%		81,5%	83,6%	
Cirrosis BILIARES	SÍ	3,7%	2,9%	0,886	3,3%	4,4%	0,588	3,6%	3,8%	0,986	3,7%	3,3%	0,988
	NO	96,3%	97,1%		96,7%	95,6%		96,4%	96,2%		96,3%	96,7%	
OTRAS	SÍ	12,8%	14,7%	0,789	12,9%	13,1%	0,938	10,4%	15,1%	0,073	13,2%	11,5%	0,711
	NO	87,2%	85,3%		87,1%	86,9%		89,6%	84,9%		86,8%	88,5%	

Tx: transfusión. CH concentrado de hematíes. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno.

4.4.4. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.

En relación con la transfusión de CH, todos los pacientes que recibieron un doble trasplante hepatorenal (THR) y todos los que fueron retrasplantados (ReTH) necesitaron de la transfusión de algún CH. Los grupos de pacientes que necesitaron la transfusión de algún pPL, PFC o cFIB no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de THR y ReTH comparados con los grupos de pacientes que no necesitaron ni pPL, PFC o cFIB (Tabla 27).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la transfusión de hemoderivados y el tipo de donante (Tabla 27).

Tabla 27. Relación entre el tipo de trasplante y donante y la transfusión de hemoderivados.

ETIOLOGÍA	CH (n=440)			pPL (n=440)			PFC (n=440)			cFIB (n=440)		
	Con Tx (n=406)	Sin Tx (n=34)	p	Con Tx (n=303)	Sin Tx (n=137)	p	Con Tx (n=309)	Sin Tx (n=131)	p	Con Tx (n=379)	Sin Tx (n=61)	p
THR	SÍ	3,4%	0,614	3,3%	2,9%	0,987	2,9%	3,8%	0,569	3,4%	1,6%	0,703
	NO	96,6%		96,7%	97,1%		97,1%	96,2%		96,6%	98,4%	
ReTH	SÍ	13,5%	0,014	13,9%	9,5%	0,199	12,3%	13%	0,884	19,7%	11,3%	0,068
	NO	86,5%		86,1%	90,5%		87,7%	87%		80,3%	88,7%	
DAC	SÍ	10,6%	0,774	9,6%	13,1%	0,262	9,7%	13%	0,310	10,6%	11,5%	0,829
	NO	89,4%		88,2%	90,4%		86,9%	90,3%		87%	89,4%	

Tx: transfusión. CH concentrado de hemáties. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrado de fibrinógeno. THR: trasplante hepatorenal. ReTH: retrasplante. DAC: donante en asistolia controlada.

4.5. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

4.5.1. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

HEMOGLOBINA.

En la fase de disección del TH, los pacientes que necesitaron transfusión de algún CH, pPL o PFC presentaron una media de hemoglobina menor ($10,04 \pm 1,84$ gr/dL, $9,97 \pm 1,87$ gr/dL y $9,94 \pm 1,81$ gr/dL) que la media de los pacientes que no necesitaron CH, pPL o PFC ($11,92 \pm 1,69$ gr/dL, $10,67 \pm 1,89$ gr/dL y $10,76 \pm 1,98$ gr/dL) siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$ en los tres casos) (Tabla 28).

Al igual que sucede en la fase de disección ocurre también en el resto de fases del TH, fases anhepática y neohepática, en las cuales los pacientes transfundidos con algún CH, pPL o PFC presentaron valores de hemoglobina medios inferiores a los pacientes que no necesitaron ninguno de dichos hemoderivados, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en los tres casos.

Los pacientes que recibieron cFIB no presentaron diferencias estadísticamente significativas en sus niveles medios de hemoglobina en comparación con la media de hemoglobina de los pacientes que sí fueron transfundidos con cFIB en cualquiera de las fases del TH (Tabla 28).

PLAQUETAS.

En las tres fases del TH, los pacientes que recibieron transfusión de pPL presentaron unos niveles medios de plaquetas menores (66.290 ± 34.640 U/mm³, 62.910 ± 44.530 U/mm³ y 52.640 ± 21.440 U/mm³) que el grupo de pacientes que no

requirió ningún pPL (135.160 ± 77.600 U/mm³, 117.710 ± 60.170 U/mm³ y 94.050 ± 43.810 U/mm³), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,001$) (Tabla 28).

Diferencias similares se observan para la transfusión de CH, PFC y cFIB, donde los pacientes que requirieron transfusión de pPL presentaron una media de plaquetas inferior a la media del grupo de pacientes que no fue transfundido con pPL. Estas diferencias fueron observadas en las tres fases del TH y resultaron estadísticamente significativas en todos los casos, salvo en uno, en la necesidad de CH durante la fase de disección, en el que el grupo de pacientes que recibió algún CH obtuvo una media de plaquetas inferior (85.650 ± 57.200 U/mm³) a la media del grupo de pacientes que no fue transfundido con CH (111.590 ± 91.600 U/mm³) sin que esta diferencia alcanzara significación estadística ($p = 0,113$) (Tabla 28).

FIBRINÓGENO.

Los grupos de pacientes que se transfundieron con pPL, PFC y cFIB presentaron unas medias en los niveles de fibrinógeno Clauss (FibP) menores que las medias de los grupos de pacientes a los que no se les administró ningún cFIB, siendo estas diferencias estadísticamente significativas para esos tres hemoderivados y para cualquiera que fuera la fase del TH (Tabla 28).

Durante las tres fases del TH, los pacientes que recibieron algún CH presentaron una media en los valores de FibP menor que la de los pacientes que no necesitaron ningún CH, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Tabla 28).

Tabla 28. Relación entre las variables hemoglobina, recuento plaquetario y fibrinógeno y la necesidad de hemoderivados.

Transfusión de concentraos de hematies (CH).							Transfusión de pool de plaquetas (pPL).						
Fases del trasplante							Fases del trasplante						
Tx		DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA	Tx		DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA
Hb	SÍ	10,04 (± 1,84)	p < 0,001	9,06 (± 1,50)	p < 0,001	8,40 (± 1,34)	Hb	SÍ	9,97 (± 1,87)	p < 0,001	9,02 (± 1,60)	p < 0,001	8,42 (± 1,36)
	NO	11,92 (± 1,69)		11,48 (± 1,62)		9,88 (± 1,21)		NO	10,67 (± 1,89)		9,75 (± 1,65)		8,73 (± 1,41)
PL	SÍ	85,650 (± 57,200)	p = 0,113	77,750 (± 53,300)	p = 0,045	63,680 (± 32,230)	PL	SÍ	66,290 (± 34,640)	p < 0,001	62,910 (± 44,530)	p < 0,001	52,640 (± 21,440)
	NO	111,590 (± 91,600)		105,730 (± 77,100)		87,880 (± 60,580)		NO	135,160 (± 77,600)		117,710 (± 60,170)		94,050 (± 43,810)
FibC	SÍ	241,12 (± 93,43)	p = 0,669	211,28 (± 71,89)	p = 0,284	178,66 (± 56,89)	FibC	SÍ	227,44 (± 91,29)	p < 0,001	201,63 (± 71,90)	p < 0,001	175,06 (± 56,84)
	NO	247,65 (± 106,69)		225,26 (± 83,75)		195,27 (± 72,99)		NO	273,08 (± 93,98)		236,39 (± 69,54)		190,76 (± 60,52)
Transfusión de plasma fresco congelado (PFC).							Transfusión de concentrado de fibrinógeno (cFIB).						
Fases del trasplante							Fases del trasplante						
Tx		DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA	Tx		DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA
Hb	SÍ	9,94 (± 1,81)	p < 0,001	9,01 (± 1,60)	p < 0,001	8,38 (± 1,40)	Hb	SÍ	10,19 (± 1,89)	p = 0,806	9,22 (± 1,64)	p = 0,344	8,46 (± 1,35)
	NO	10,76 (± 1,98)		9,82 (± 1,63)		8,83 (± 1,29)		NO	10,13 (± 1,95)		9,44 (± 1,69)		8,88 (± 1,53)
PL	SÍ	79,530 (± 53,930)	p < 0,001	72,640 (± 52,600)	p < 0,001	58,950 (± 27,600)	PL	SÍ	84,510 (± 55,680)	p = 0,044	77,080 (± 51,840)	p = 0,041	62,790 (± 29,830)
	NO	107,060 (± 71,380)		97,110 (± 59,910)		81,040 (± 46,500)		NO	108,240 (± 85,040)		98,380 (± 75,200)		83,190 (± 58,620)
FibC	SÍ	226,51 (± 91,73)	p < 0,001	199,11 (± 69,37)	p < 0,001	170,68 (± 53,22)	FibC	SÍ	231,77 (± 87,46)	p < 0,001	203,47 (± 64,33)	p < 0,001	171,04 (± 49,21)
	NO	277,43 (± 91,35)		243,34 (± 71,75)		201,54 (± 64,13)		NO	305,02 (± 112,63)		269,05 (± 95,88)		235,86 (± 77,85)

Tx: transfusión. Hb: hemoglobina (gr/dL). PL: plaquetas (U/mm³). FibC: fibrinógeno Clauss (mg/dL). Valores expresados como media ±DE.

4.5.2. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS NIVELES DE TP, INR, TTPA Y AP (PRUEBAS CLÁSICAS DE LA COAGULACIÓN) EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

En cuanto a la valoración de TP, INR, TTPa y AP y transfusión de hemoderivados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas independientemente de la fase del TH (Tabla 29).

En el caso de la necesidad de CH y PFC, durante las tres fases del TH todos los pacientes que fueron transfundidos presentaron un valor medio de TP, INR y TTPa mayor que el de los pacientes que no recibieron CH o PFC, con diferencias estadísticamente no significativas. Para la relación entre la transfusión de PFC y la AP se observó que durante las tres fases del TH los pacientes que recibieron PFC tuvieron

una AP media menor que la de los pacientes que no necesitaron PFC, con diferencias estadísticamente no significativas. Similar relación se observa entre la transfusión de CH y la AP en la fase de disección y anhepática, mientras que en la fase neohepática los pacientes que recibieron CH poseen una AP media mayor que la de los pacientes que no necesitaron CH, con diferencias estadísticamente no significativas en los tres casos.

Ninguna relación se observa entre la transfusión de pPL y cFIB y los valores de TP, INR, TTPa y AP.

Tabla 29. Relación entre las pruebas clásicas de coagulación y la necesidad de hemoderivados.

Transfusión de concentraos de hematíes (CH).							Transfusión de pool de plaquetas (pPL).						
Fases del trasplante							Fases del trasplante						
	Tx	DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA		Tx	DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA
TP	SÍ	22,9 (± 18,8)	p = 0,631	34,6 (± 45,2)	p = 0,745	37,1 (± 12,8)	p = 0,438	SÍ	21,8 (± 17,6)	p = 0,451	33,4 (± 54,6)	p = 0,568	35,4 (± 11,0)
	NO	21,2 (± 17,6)		32,8 (± 1,62)		34,8 (± 12,4)		23,1 (± 18,4)	32,5 (± 53,3)		36,3 (± 12,8)		
INR	SÍ	1,76 (± 0,88)	p = 0,152	2,21 (± 1,16)	p = 0,234	2,63 (± 1,09)	p = 0,198	SÍ	1,71 (± 0,89)	p = 0,896	2,14 (± 1,15)	p = 0,451	2,58 (± 1,09)
	NO	1,67 (± 0,83)		1,98 (± 1,01)		2,38 (± 1,02)		1,73 (± 0,86)	2,08 (± 1,08)		2,47 (± 1,08)		
TPTa	SÍ	66,2 (± 90,3)	p = 0,698	68,1 (± 81,5)	p = 0,442	117,6 (± 110,2)	p = 0,423	SÍ	66,4 (± 89,4)	p = 0,597	65,1 (± 76,4)	p = 0,349	116,3 (± 108,6)
	NO	65,1 (± 83,3)		65,6 (± 81,5)		109,2 (± 103,3)		64,8 (± 83,4)	67,2 (± 81,5)		114,8 (± 109,4)		
AP	SÍ	55,2 (± 17,1)	p = 0,423	48,5 (± 17,8)	p = 0,515	36,9 (± 15,8)	p = 0,455	SÍ	57,6 (± 17,1)	p = 0,563	49,4 (± 17,8)	p = 0,612	35,2 (± 14,6)
	NO	57,3 (± 16,49)		47,1 (± 16,3)		34,2 (± 14,2)		55,4 (± 16,2)	47,5 (± 16,9)		36,9 (± 15,8)		

Transfusión de plasma fresco congelado (PFC)							Transfusión de concentrado de fibrinógeno (cFIB).						
Fases del trasplante							Fases del trasplante						
	Tx	DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA		Tx	DISECCIÓN		ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA
TP	SÍ	23,9 (± 18,5)	p = 0,098	34,0 (± 55,2)	p = 0,102	37,4 (± 1,34)	p = 0,191	SÍ	22,4 (± 18,4)	p = 0,775	33,3 (± 55,4)	p = 0,521	34,8 (± 11,8)
	NO	21,6 (± 17,2)		32,6 (± 54,8)		34,9 (± 1,21)		21,9 (± 18,2)	32,2 (± 54,9)		35,1 (± 12,1)		
INR	SÍ	1,82 (± 57,200)	p = 0,063	2,21 (± 1,14)	p = 0,206	2,63 (± 1,10)	p = 0,228	SÍ	1,73 (± 0,88)	p = 0,812	2,11 (± 1,11)	p = 0,412	2,46 (± 1,04)
	NO	1,61 (± 91,600)		2,03 (± 1,07)		2,43 (± 1,05)		1,69 (± 0,80)	2,06 (± 1,07)		2,68 (± 1,13)		
TPTa	SÍ	67,5 (± 90,4)	p = 0,269	68,2 (± 81,9)	p = 0,314	116,6 (± 112,2)	p = 0,562	SÍ	67,2 (± 90,5)	p = 0,790	68,0 (± 81,9)	p = 0,544	114,2 (± 110,1)
	NO	61,8 (± 83,5)		64,3 (± 76,8)		111,7 (± 108,8)		65,6 (± 83,1)	65,2 (± 76,1)		116,4 (± 112,3)		
AP	SÍ	54,9 (± 106,69)	p = 0,134	46,8 (± 17,6)	p = 0,224	33,8 (± 14,5)	p = 0,124	SÍ	55,2 (± 16,1)	p = 0,458	46,9 (± 17,6)	p = 0,567	35,3 (± 14,7)
	NO	58,1 (± 106,69)		50,1 (± 18,7)		38,0 (± 16,1)		56,9 (± 17,2)	49,1 (± 18,5)		37,1 (± 15,9)		

Tx: transfusión. TP: tiempo de protrombina (seg). INR: cociente internacional normalizado. TPTa: tiempo de tromboplastina parcial activada (seg). AP: actividad de protrombina (%). Valores expresados como media ± DE.

4.5.3. TRANSFUSIÓN CRUZADA DE HEMODERIVADOS.

En la Tabla 30 se puede observar que la transfusión de cualquiera de los cuatro hemoderivados (CH, pPL, PFC o cFIB) aumentó la probabilidad de recibir algún otro tipo de hemoderivado. Así, el 71,9% de los pacientes que se transfundieron con CH recibió también algún pPL, frente al 32,4% de pacientes que recibieron algún pPL en el grupo de pacientes no transfundidos con ningún CH, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 30. Relaciones sobre transfusión de los diferentes hemoderivados entre sí.

		TRANSFUSIÓN							
		CH		pPL		PFC		SÍ	
TRANSFUSIÓN		NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ
	pPL	NO	23 (67,6%)	114 (28,1%)					
SÍ		11 (32,4%)	292 (71,9%)						
		p < 0,001							
PFC	NO	25 (73,5%)	106 (26,1%)	71 (51,8%)	60 (19,8%)				
	SÍ	9 (26,5%)	300 (73,9%)	66 (48,2%)	80 (80,2%)				
		p < 0,001		p < 0,001					
cFIB	NO	14 (41,2%)	47 (11,6%)	31 (22,6%)	30 (9,9%)	34 (26,0%)	27 (8,7%)		
	SÍ	20 (58,8%)	359 (88,4%)	106 (77,4%)	273 (90,1%)	97 (74,0%)	282 (91,3%)		
		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001			

CH: concentrado de hematíes. pPL: pool de plaquetas. PFC: plasma fresco congelado. cFIB: concentrados de fibrinógeno.

4.6. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES TROMBOELASTOMÉTRICAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

Este análisis se llevó a cabo sobre la muestra de pacientes del grupo ROTEM (n = 255) a los que se les realizaron mediciones de la coagulación mediante tromboelastometría.

4.6.1. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES.

En las fases anhepática y neohepática se halló relación estadísticamente significativa entre cualquier amplitud del EXTEM e INTEM y la transfusión de CH, siendo transfundidos aquellos pacientes con amplitudes más bajas. De tal manera que, en la fase anhepática, pacientes que necesitaron transfusión de CH presentaron una amplitud media a los 5 min de $30,23 \pm 8,80$ mm (EXTEM A5) y $33,26 \pm 11,88$ mm (INTEM A5) frente a una amplitud media de $35,65 \pm 8,80$ mm (EXTEM A5) y $38,91 \pm 11,50$ mm (INTEM A5) en los pacientes que no recibieron CH ($p = 0,007$ y $p = 0,006$, respectivamente). Por el contrario, las amplitudes del EXTEM e INTEM en la fase de disección no guardaron relación con la transfusión de CH, así como tampoco se halló relación entre la amplitud del FIBTEM y la necesidad de CH en ninguna de las fases del TH (Tabla 31).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración media del CT en cualquiera de los test del ROTEM (EXTEM, INTEM y FIBTEM) entre los pacientes que fueron transfundidos y los que no necesitaron transfusión, fuera cual fuera la fase del TH.

Tabla 31. Relación entre los resultados del ROTEM en las distintas fases del trasplante con la transfusión de concentrado de hemáties.

	Tx CH	Fases del trasplante					
		DISECCIÓN	ANHEPÁTICA	NEOHEPÁTICA			
EXTEM CT	SÍ	57,81 (±19,11)	59,66 (±19,75)	64,26 (±23,64)	p = 0,832	p = 0,124	p = 0,134
	NO	56,87 (±29,56)	53,17 (±12,29)	56,73 (±12,50)			
EXTEM A5	SÍ	33,51 (±10,63)	30,23 (±8,80)	25,15 (±7,39)	p = 0,051	p = 0,007	p < 0,001
	NO	38,17 (±13,15)	35,65 (±11,88)	30,86 (±10,72)			
EXTEM A10	SÍ	43,71 (±11,58)	40,64 (±9,72)	34,86 (±8,73)	p = 0,054	p = 0,011	p = 0,003
	NO	48,65 (±12,75)	46,26 (±12,43)	40,78 (±11,64)			
EXTEM A15	SÍ	48,17 (±11,54)	45,25 (±9,73)	39,52 (±8,89)	p = 0,059	p = 0,013	p = 0,003
	NO	53,01 (±12,30)	50,69 (±12,35)	45,47 (±11,64)			
EXTEM MCF	SÍ	51,60 (±11,19)	49,22 (±9,58)	44,30 (±9,09)	p = 0,097	p = 0,020	p = 0,008
	NO	55,69 (±11,63)	54,21 (±11,52)	49,73 (±10,90)			
INTEM CT	SÍ	175,87 (±42,06)	182,49 (±65,19)	214,40 (±66,09)	p = 0,511	p = 0,344	p = 0,194
	NO	170,00 (±24,26)	170,52 (±28,05)	196,21 (±31,84)			
INTEM A5	SÍ	36,10 (±10,45)	33,26 (±9,02)	28,66 (±7,56)	p = 0,248	p = 0,006	p = 0,004
	NO	38,82 (±13,31)	38,91 (±11,50)	33,69 (±10,11)			
INTEM A10	SÍ	45,27 (±11,01)	42,74 (±9,78)	37,78 (±8,32)	p = 0,308	p = 0,008	p = 0,003
	NO	47,78 (±13,29)	48,60 (±11,66)	43,34 (±10,30)			
INTEM A15	SÍ	49,21 (±10,97)	46,86 (±9,84)	42,17 (±8,51)	p = 0,338	p = 0,011	p = 0,006
	NO	51,56 (±13,15)	52,47 (±11,63)	47,47 (±10,44)			
INTEM MCF	SÍ	51,84 (±11,20)	50,07 (±9,20)	46,43 (±8,42)	p = 0,457	p = 0,015	p = 0,015
	NO	53,69 (±12,64)	55,30 (±10,80)	51,00 (±9,82)			
FIBTEM CT	SÍ	55,60 (±14,47)	66,96 (±82,70)	69,92 (±93,65)	p = 0,805	p = 0,883	p = 0,638
	NO	55,30 (±14,59)	64,39 (±39,40)	60,69 (±12,69)			
FIBTEM A5	SÍ	11,33 (±5,39)	9,45 (±4,32)	8,29 (±4,37)	p = 0,281	p = 0,537	p = 0,675
	NO	12,65 (±7,30)	10,04 (±4,83)	8,69 (±4,47)			
FIBTEM A10	SÍ	12,40 (±6,01)	10,46 (±4,63)	9,27 (±5,20)	p = 0,392	p = 0,757	p = 0,855
	NO	14,08 (±9,05)	10,78 (±5,25)	9,47 (±4,82)			
FIBTEM A15	SÍ	13,00 (±6,31)	10,88 (±4,87)	9,59 (±5,43)	p = 0,413	p = 0,699	p = 0,729
	NO	14,73 (±9,76)	11,30 (±5,38)	10,00 (±4,99)			

		Fases del trasplante					
Tx CH		DISECCIÓN	ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA		
FIBTEM MCF	SÍ	13,56 (±6,86)	p = 0,363	11,35 (±5,38)	p = 0,945	10,14 (±6,22)	p = 0,932
	NO	15,00 (±10,14)		11,43 (±5,47)		10,23 (±5,04)	

Tx CH: transfusión de concentrado de hemáties. CT: tiempo de coágulo (seg). A5, A10 y A15: amplitud a los 5 min, a los 10 min y a los 15 min (mm). MCF: máxima firmeza del coágulo (mm). Valores expresados como media ±DE.

4.6.2. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS.

Tras el análisis de la muestra se observó relación estadísticamente significativa entre los valores del ROTEM en las tres fases del TH y la transfusión de plaquetas, siendo transfundidos los pacientes que presentaron amplitudes de ROTEM más bajas, salvo en la fase neohepática, en la cual no se encontró relación entre los niveles de FIBTEM y la transfusión de plaquetas.

De esta manera podemos apreciar que los pacientes que necesitaron transfusión de plaquetas presentaron en la fase de disección una amplitud media de 30,26 ±9,45 mm (EXTEM A5); 33,61 ±10,22 mm (INTEM A5); 48,34 ±10,68 mm (EXTEM MCF); y 49,16 ±11,39 mm (INTEM MCF) frente a una amplitud media de 41,02 ±10,13 mm (EXTEM A5); 41,64 ±9,72 mm (INTEM A5); 58,98 ±8,82 mm (EXTEM MCF); y 57,51 ±8,94 mm (INTEM MCF) en los pacientes que no requirieron plaquetas (p < 0,001 en todos los casos) (Tabla 32).

Tabla 32. Relación entre los resultados del ROTEM en las distintas fases del trasplante con la transfusión de plaquetas.

		Fases del trasplante					
Tx pPL		DISECCIÓN	ANHEPÁTICA		NEOHEPÁTICA		
EXTEM CT	SÍ	59,62 (±22,60)	p = 0,037	61,04 (±21,98)	p = 0,007	64,17 (±23,50)	p = 0,569
	NO	54,05 (±13,87)		55,28 (±11,70)		62,44 (±21,91)	
EXTEM A5	SÍ	30,26 (±9,45)	p < 0,001	27,69 (±7,64)	p < 0,001	23,12 (±6,62)	p < 0,001
	NO	41,02 (±10,13)		36,57 (±9,24)		30,59 (±7,84)	

		Fases del trasplante			
Tx pPL		DISECCIÓN	ANHEPÁTICA	NEOHEPÁTICA	
EXTEM A10	SÍ	40,19 (±10,62)	37,77 (±8,67)	32,41 (±7,95)	p < 0,001
	NO	51,81 (±9,29)	47,66 (±9,50)	41,16 (±8,61)	
EXTEM A15	SÍ	44,69 (±10,77)	42,41 (±8,86)	37,03 (±8,19)	p < 0,001
	NO	56,17 (±9,44)	52,19 (±9,17)	45,90 (±8,53)	
EXTEM MCF	SÍ	48,34 (±10,68)	46,58 (±8,96)	41,94 (±8,68)	p < 0,001
	NO	58,98 (±8,82)	55,64 (±8,72)	50,29 (±8,17)	
INTEM CT	SÍ	179,61 (±45,74)	187,13 (±73,83)	216,05 (±72,03)	p = 0,255
	NO	167,08 (±27,26)	170,35 (±29,65)	206,42 (±43,97)	
INTEM A5	SÍ	33,61 (±10,22)	30,95 (±8,23)	27,07 (±7,25)	p < 0,001
	NO	41,64 (±9,72)	39,22 (±9,11)	33,06 (±8,09)	
INTEM A10	SÍ	42,06 (±10,94)	40,26 (±9,14)	36,01 (±8,09)	p < 0,001
	NO	51,10 (±9,57)	49,69 (±9,29)	42,67 (±7,99)	
INTEM A15	SÍ	46,51 (±10,92)	44,35 (±9,29)	40,29 (±8,29)	p < 0,001
	NO	55,05 (±9,40)	53,18 (±9,12)	47,20 (±8,00)	
INTEM MCF	SÍ	49,16 (±11,39)	47,75 (±9,15)	44,67 (±8,27)	p < 0,001
	NO	57,51 (±8,94)	55,94 (±8,78)	51,03 (±7,76)	
FIBTEM CT	SÍ	61,30 (±74,35)	69,57 (±92,43)	73,66 (±109,70)	p = 0,258
	NO	54,87 (±15,05)	61,26 (±46,16)	60,26 (±11,78)	
FIBTEM A5	SÍ	10,35 (±5,00)	8,77 (±4,25)	8,17 (±4,72)	p = 0,428
	NO	13,56 (±6,04)	10,90 (±4,25)	8,63 (±3,63)	
FIBTEM A10	SÍ	11,39 (±5,73)	9,76 (±4,57)	9,15 (±5,72)	p = 0,562
	NO	14,80 (±6,88)	11,89 (±4,59)	9,55 (±3,87)	
FIBTEM A15	SÍ	11,95 (±6,08)	10,15 (±4,84)	9,46 (±5,98)	p = 0,519
	NO	15,50 (±7,21)	12,41 (±4,74)	9,93 (±4,01)	
FIBTEM MCF	SÍ	12,49 (±6,64)	10,55 (±5,34)	10,11 (±6,83)	p = 0,674
	NO	16,01 (±7,70)	12,91 (±5,14)	10,45 (±4,44)	

Tx pPL: transfusión de pool de plaquetas. CT: tiempo de coágulo (seg). A5, A10 y A15: amplitud a los 5 min, a los 10 min y a los 15 min (mm). MCF: máxima firmeza del coágulo (mm). Valores expresados como media ±DE.

4.6.3. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO.

Se encontró relación entre la necesidad de PFC y la duración del EXTEM CT en las tres fases del TH de tal manera que los pacientes a los que se les administró PFC presentaron una media de EXTEM CT (59,79 ±22,66 s, 60,25 ±20,11 s y 64,77 ±23,07 s) mayor que la media de EXTEM CT de los pacientes que no fueron transfundidos con PFC (53,03 ±11,82 s, 54,42 ±17,04 s y 58,28 ±22,56 s) en las fases de disección, anhepática y neohepática, respectivamente, y presentando estas diferencias significación estadística (p = 0,002, p = 0,014 y p = 0,012). Igualmente, el valor medio de INTEM CT de los pacientes que requirieron PFC fue mayor que el de los pacientes que no necesitaron PFC en las tres fases del TH, siendo estas diferencias estadísticamente significativas en los tres casos (Tabla 33).

Tabla 33. Relación entre los resultados del ROTEM en las distintas fases del trasplante con la transfusión de plasma fresco congelado

		Fases del trasplante			
	Tx PFC	DISECCIÓN	ANHEPÁTICA	NEOHEPÁTICA	
EXTEM CT	SÍ	59,79 (±22,66)	60,25 (±20,11)	64,77 (±23,07)	p = 0,012
	NO	53,03 (±11,82)	54,42 (±17,04)	58,28 (±22,56)	
		p = 0,002	p = 0,014		
EXTEM A5	SÍ	32,18 (±10,30)	29,03 (±8,69)	24,23 (±7,26)	p < 0,001
	NO	37,92 (±11,34)	34,53 (±9,31)	28,94 (±8,32)	
		p < 0,001	p < 0,001		
EXTEM A10	SÍ	42,28 (±11,27)	39,20 (±9,74)	33,63 (±8,66)	p < 0,001
	NO	48,42 (±11,76)	45,56 (±9,55)	39,39 (±9,04)	
		p < 0,001	p < 0,001		
EXTEM A15	SÍ	46,71 (±11,25)	43,77 (±9,83)	38,22 (±8,88)	p < 0,001
	NO	52,91 (±11,54)	50,23 (±9,23)	44,23 (±8,93)	
		p < 0,001	p < 0,001		
EXTEM MCF	SÍ	50,18 (±10,95)	47,73 (±9,75)	42,97 (±9,19)	p < 0,001
	NO	56,05 (±10,97)	54,07 (±8,65)	48,92 (±8,48)	
		p < 0,001	p < 0,001		
INTEM CT	SÍ	180,12 (±41,90)	188,66 (±71,80)	221,75 (±69,68)	p < 0,001
	NO	164,47 (±36,04)	164,96 (±28,91)	192,37 (±42,15)	
		p = 0,005	p = 0,005		
INTEM A5	SÍ	35,16 (±10,36)	32,15 (±9,00)	27,71 (±7,54)	p < 0,001
	NO	39,05 (±11,14)	37,44 (±9,26)	32,32 (±7,91)	
		p = 0,007	p < 0,001		

		Fases del trasplante					
	Tx PFC	DISECCIÓN	ANHEPÁTICA	NEOHEPÁTICA			
INTEM A10	SÍ	44,16 (±10,99)	p = 0,004	41,40 (±9,81)	p < 0,001	36,66 (±8,39)	p < 0,001
	NO	48,52 (±11,24)		47,50 (±9,44)		41,97 (±8,09)	
INTEM A15	SÍ	48,09 (±10,95)	p = 0,004	45,49 (±9,93)	p < 0,001	40,92 (±8,56)	p < 0,001
	NO	52,47 (±11,13)		51,62 (±9,27)		46,57 (±8,13)	
INTEM MCF	SÍ	50,59 (±11,36)	p = 0,002	48,75 (±9,62)	p < 0,001	45,16 (±8,48)	p < 0,001
	NO	55,23 (±10,62)		54,62 (±9,02)		50,65 (±7,78)	
FIBTEM CT	SÍ	61,52 (±72,70)	p = 0,342	71,44 (±94,14)	p = 0,156	71,63 (±105,94)	p = 0,495
	NO	53,62 (±12,22)		56,05 (±23,19)		63,32 (±26,23)	
FIBTEM A5	SÍ	10,75 (±5,47)	p = 0,003	8,73 (±3,72)	p < 0,001	7,87 (±4,01)	p = 0,011
	NO	13,02 (±5,0544)		11,25 (±5,16)		9,37 (±4,98)	
FIBTEM A10	SÍ	11,87 (±6,36)	p = 0,009	9,70 (±4,08)	p < 0,001	8,76 (±4,73)	p = 0,014
	NO	14,11 (±6,07)		12,29 (±5,42)		10,48 (±5,87)	
FIBTEM A15	SÍ	12,41 (±6,80)	p = 0,007	10,10 (±4,38)	p < 0,001	9,00 (±4,79)	p = 0,005
	NO	14,85 (±6,15)		12,79 (±5,54)		11,03 (±6,33)	
FIBTEM MCF	SÍ	12,89 (±7,27)	p = 0,008	10,45 (±5,34)	p < 0,001	9,61 (±5,65)	p = 0,015
	NO	15,50 (±6,75)		13,41 (±5,82)		11,64 (±6,87)	

Tx PFC: transfusión de plasma fresco congelado. CT: tiempo de coágulo (seg). A5, A10 y A15: amplitud a los 5 min, a los 10 min y a los 15 min (mm). MCF: máxima firmeza del coágulo (mm). Valores expresados como media ±DE.

4.6.4. ROTEM Y TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO.

En cualquiera de las fases del TH se halló relación con significación estadística entre la administración de concentrado de fibrinógeno (cFIB) y la amplitud del ROTEM, siendo administrado este a los pacientes que presentaron una amplitud media menor que los pacientes que no requirieron cFIB, con excepción de la amplitud del INTEM en la fase de disección, en cuyo caso los pacientes que recibieron cFIB presentaron también una menor amplitud media que los que no lo necesitaron, relación esta sin significación estadística (Tabla 34).

Tabla 34. Relación entre los resultados del ROTEM en las distintas fases del trasplante con la transfusión de fibrinógeno.

	Tx cFIB	Fases del trasplante			
		DISECCIÓN	ANHEPÁTICA	NEOHEPÁTICA	
EXTEM CT	SÍ	58,06 (±21,00)	59,50 (±20,03)	64,32 (±24,04)	p = 0,168
	NO	55,25 (±13,02)	56,06 (±12,33)	58,25 (±11,30)	
EXTEM A5	SÍ	33,17 (±10,61)	30,01 (±8,70)	25,03 (±7,19)	p = 0,013
	NO	39,41 (±11,83)	35,83 (±11,29)	30,29 (±10,84)	
EXTEM A10	SÍ	43,42 (±11,59)	40,46 (±9,68)	34,75 (±8,50)	p = 0,002
	NO	49,45 (±11,70)	46,06 (±11,74)	40,03 (±12,14)	
EXTEM A15	SÍ	47,89 (±11,57)	45,10 (±9,74)	39,45 (±8,63)	p = 0,005
	NO	53,80 (±11,24)	50,41 (±11,45)	44,48 (±12,47)	
EXTEM MCF	SÍ	51,29 (±11,25)	49,04 (±9,60)	44,16 (±8,87)	p = 0,004
	NO	56,87 (±10,27)	54,22 (±10,63)	49,29 (±11,63)	
INTEM CT	SÍ	175,29 (±40,71)	178,90 (±37,38)	211,64 (±60,75)	p = 0,451
	NO	175,64 (±41,93)	199,51 (±150,44)	220,90 (±84,22)	
INTEM A5	SÍ	36,00 (±10,65)	33,28 (±8,99)	28,67 (±7,67)	p = 0,016
	NO	38,83 (±11,20)	37,32 (±11,37)	32,32 (±9,14)	
INTEM A10	SÍ	45,16 (±11,23)	42,75 (±9,75)	37,77 (±8,44)	p = 0,011
	NO	47,93 (±11,10)	47,00 (±11,69)	42,00 (±9,25)	

	Tx cFIB	Fases del trasplante			
		DISECCIÓN	ANHEPÁTICA	NEOHEPÁTICA	
INTEM A15	SÍ	49,08 (±11,19)	46,83 (±9,84)	42,11 (±8,66)	p = 0,008
	NO	51,96 (±10,84)	51,22 (±11,39)	46,58 (±9,03)	
INTEM MCF	SÍ	51,62 (±11,45)	50,02 (±9,65)	46,28 (±8,61)	p = 0,005
	NO	54,80 (±10,04)	54,35 (±10,27)	50,93 (±7,78)	
FIBTEM CT	SÍ	59,67 (±64,95)	67,51 (±84,23)	70,19 (±94,76)	p = 0,598
	NO	55,00 (±11,06)	61,09 (±32,06)	61,12 (±30,19)	
FIBTEM A5	SÍ	10,95 (±5,30)	9,22 (±4,21)	7,89 (±3,77)	p = 0,007
	NO	15,06 (±6,30)	11,54 (±4,93)	11,45 (±6,70)	
FIBTEM A10	SÍ	11,95 (±5,88)	10,15 (±4,45)	8,79 (±4,40)	p = 0,010
	NO	16,90 (±7,85)	12,93 (±5,54)	12,87 (±8,13)	
FIBTEM A15	SÍ	12,50 (±6,12)	10,53 (±4,60)	9,09 (±4,47)	p = 0,011
	NO	17,93 (±8,58)	13,74 (±6,15)	13,48 (±8,85)	
FIBTEM MCF	SÍ	13,01 (±6,65)	10,95 (±5,06)	9,69 (±5,27)	p = 0,016
	NO	18,58 (±9,06)	14,29 (±6,68)	14,16 (±9,56)	

Tx cFIB: transfusión de concentrado de fibrinógeno. CT: tiempo de coágulo (seg). A5, A10 y A15: amplitud a los 5 min, a los 10 min y a los 15 min (mm). MCF: máxima firmeza del coágulo (mm). Valores expresados como media ±DE.

4.7. ANÁLISIS DE CORRELACIONES.

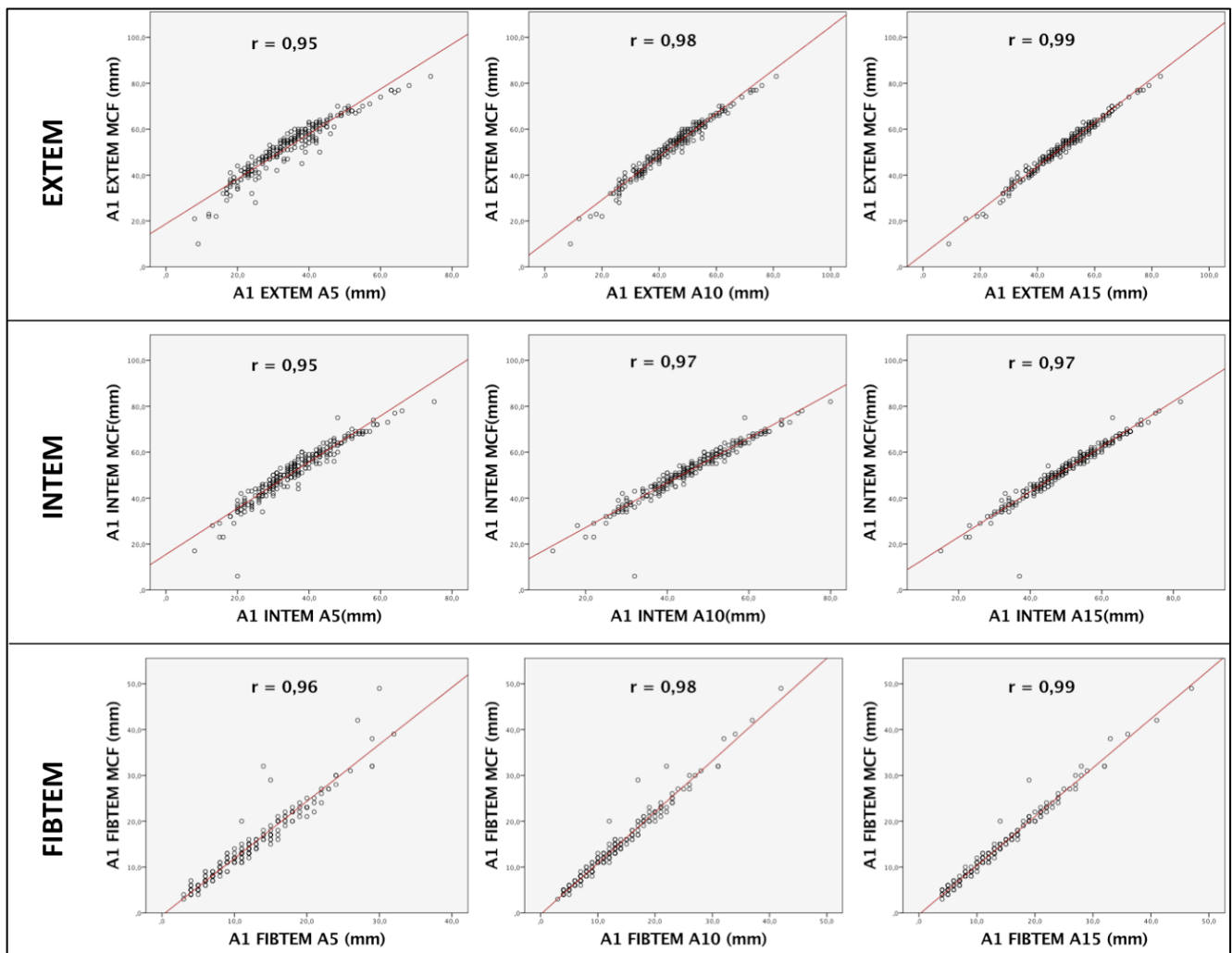
4.7.1. CORRELACIÓN ENTRE LAS DIFERENTES AMPLITUDES DEL ROTEM.

Se establecieron los grados de correlación de Pearson (r) entre las diferentes amplitudes del ROTEM a los 5, 10 y 15 minutos (A5, A10 y A15, respectivamente) con la máxima firmeza del coágulo (MCF). Las correlaciones fueron las siguientes (Tabla 35 y Figura 18):

Tabla 35. Correlación (r) entre las diferentes amplitudes del ROTEM y la máxima firmeza del coágulo (MCF).

Fases del TH		EXTEM		INTEM		FIBTEM	
		MCF (r)	p	MCF (r)	p	MCF (r)	p
DISSECCIÓN	A5	0,95	< 0,001	0,95	< 0,001	0,96	< 0,001
	A10	0,98	< 0,001	0,97	< 0,001	0,98	< 0,001
	A15	0,99	< 0,001	0,97	< 0,001	0,99	< 0,001
ANHEPÁTICA	A5	0,94	< 0,001	0,96	< 0,001	0,95	< 0,001
	A10	0,97	< 0,001	0,98	< 0,001	0,98	< 0,001
	A15	0,98	< 0,001	0,99	< 0,001	0,99	< 0,001
NEOHEPÁTICA	A5	0,92	< 0,001	0,95	< 0,001	0,93	< 0,001
	A10	0,96	< 0,001	0,96	< 0,001	0,95	< 0,001
	A15	0,98	< 0,001	0,98	< 0,001	0,96	< 0,001

Figura 18. Correlaciones (r) de las diferentes amplitudes del ROTEM en la fase de disección.



En los tres test del ROTEM se encontró, para cualquier fase del trasplante, una correlación lineal positiva muy buena entre la amplitud a los 5, 10 y 15 min y la amplitud de la máxima firmeza del coágulo ($p < 0,001$ en todos los casos).

4.7.2. CORRELACIÓN ENTRE ROTEM Y PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.

Tras analizar la muestra se observa que todas las correlaciones entre ROTEM y plaquetas y fibrinógeno son lineales y positivas. EXTEM e INTEM tienen una buena correlación con las plaquetas, excepto el INTEM MCF que presenta una correlación moderada. La correlación observada entre FIBTEM y plaquetas es pobre. Finalmente, los tres test del ROTEM presentan una correlación moderada con el fibrinógeno (Tabla 36).

Tabla 36. Correlaciones entre ROTEM y plaquetas y fibrinógeno.

	Amplitud	Correlaciones (r)					
		EXTEM	p	INTEM	p	FIBTEM	p
PL	A5	0,70	< 0,001	0,65	< 0,001	0,29	< 0,001
	A10	0,68	< 0,001	0,62	< 0,001	0,28	< 0,001
	A15	0,66	< 0,001	0,61	< 0,001	0,28	< 0,001
	MCF	0,62	< 0,001	0,57	< 0,001	0,25	< 0,001
FibP	A5	0,52	< 0,001	0,48	< 0,001	0,53	< 0,001
	A10	0,54	< 0,001	0,49	< 0,001	0,53	< 0,001
	A15	0,54	< 0,001	0,49	< 0,001	0,52	< 0,001
	MCF	0,53	< 0,001	0,48	< 0,001	0,51	< 0,001

PL: plaquetas. FibP: fibrinógeno.

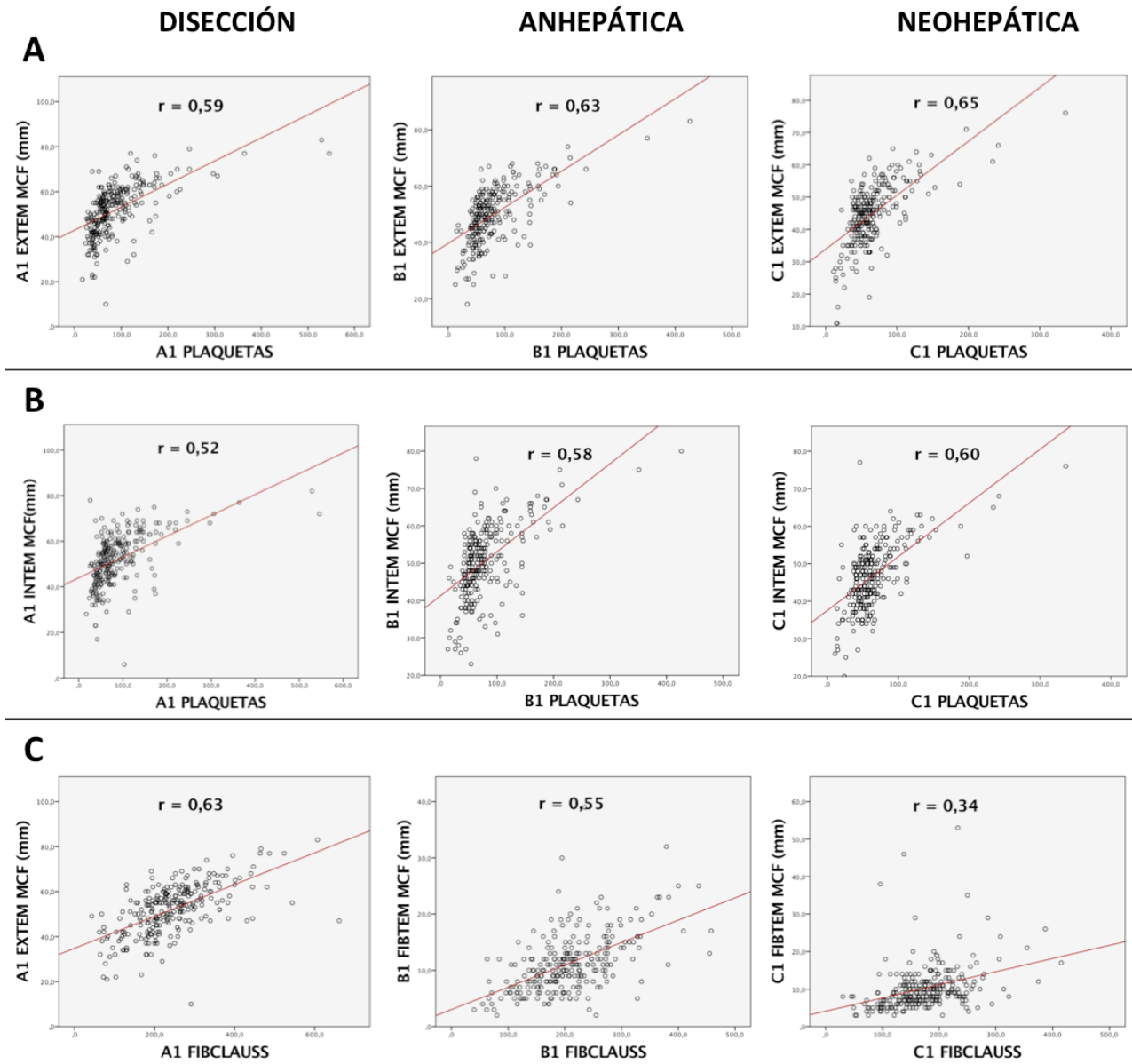
En la Tabla 37 y Figura 19 se observan las distintas correlaciones entre ROTEM y plaquetas y fibrinógeno a lo largo de las tres fases del TH. Se observa como la fuerza de la correlación entre EXTEM e INTEM y plaquetas mejora ligeramente conforme avanza el TH, al contrario que la correlación entre FIBTEM y plaquetas, la cual empeora. En el caso del fibrinógeno, las correlaciones con los tres test del ROTEM sufren una caída de la fuerza de correlación a lo largo del TH.

Tabla 37. Correlaciones entre ROTEM y plaquetas y fibrinógeno en las fases del trasplante.

		Correlaciones (r)					
		Fase de DISECCIÓN					
		Amplitud	A-EXTEM	p	A-INTEM	p	A-FIBTEM
A-PL	A5	0,67	< 0,001	0,60	< 0,001	0,42	< 0,001
	A10	0,64	< 0,001	0,58	< 0,001	0,39	< 0,001
	A15	0,62	< 0,001	0,57	< 0,001	0,38	< 0,001
	MCF	0,59	< 0,001	0,52	< 0,001	0,35	< 0,001
A-FibP	A5	0,61	< 0,001	0,52	< 0,001	0,66	< 0,001
	A10	0,62	< 0,001	0,54	< 0,001	0,65	< 0,001
	A15	0,62	< 0,001	0,54	< 0,001	0,64	< 0,001
	MCF	0,61	< 0,001	0,53	< 0,001	0,63	< 0,001
		Fase ANHEPÁTICA					
		B-EXTEM	p	B-INTEM	p	B-FIBTEM	p
		B-PL	A5	0,71	< 0,001	0,68	< 0,001
A10	0,69		< 0,001	0,64	< 0,001	0,27	< 0,001
A15	0,67		< 0,001	0,62	< 0,001	0,28	< 0,001
MCF	0,63		< 0,001	0,58	< 0,001	0,26	< 0,001
B-FibP	A5	0,57	< 0,001	0,54	< 0,001	0,54	< 0,001
	A10	0,60	< 0,001	0,55	< 0,001	0,56	< 0,001
	A15	0,61	< 0,001	0,55	< 0,001	0,57	< 0,001
	MCF	0,60	< 0,001	0,54	< 0,001	0,55	< 0,001
		Fase NEOHEPÁTICA					
		C-EXTEM	p	C-INTEM	p	C-FIBTEM	p
		C-PL	A5	0,72	< 0,001	0,67	< 0,001
A10	0,71		< 0,001	0,65	< 0,001	0,17	< 0,001
A15	0,69		< 0,001	0,64	< 0,001	0,18	< 0,001
MCF	0,65		< 0,001	0,60	< 0,001	0,15	< 0,001
C-FibP	A5	0,38	< 0,001	0,38	< 0,001	0,40	< 0,001
	A10	0,39	< 0,001	0,39	< 0,001	0,37	< 0,001
	A15	0,39	< 0,001	0,39	< 0,001	0,36	< 0,001
	MCF	0,39	< 0,001	0,36	< 0,001	0,34	< 0,001

PL: plaquetas. FibP: fibrinógeno. A: fase de disección. B: fase anhepática. C: fase neohepática.

Figura 19. Correlaciones entre ROTEM y plaquetas y fibrinógeno en las fases del trasplante.



5. DISCUSIÓN.

5.1. ASPECTOS GENERALES.

El trasplante hepático es considerado uno de los procedimientos más complejos en cuanto al manejo anestésico se refiere. Uno de sus obstáculos más importantes es el elevado riesgo de sangrado que acarrea, fundamentalmente por el elevado flujo sanguíneo que recibe el hígado, el cual supone hasta el 30% del gasto cardiaco.

Históricamente, el TH ha sido considerado uno de los procedimientos quirúrgicos con mayor riesgo de hemorragia perioperatoria, teniendo esta hemorragia dos orígenes: el sangrado originado durante el propio acto quirúrgico y el sangrado como consecuencia de la coagulopatía que puede acompañar a estos pacientes, la cual puede llegar a deteriorarse todavía más durante el curso del TH. Este segundo aspecto es el que compete directamente a los anestesiólogos. En los inicios del trasplante se llegaron a reportar series con hasta 28,5 CH transfundidos de media por TH [153]. Gracias a los avances en técnicas quirúrgicas, anestésicas y de preservación de órganos, estas cifras han llegado a reducirse considerablemente, a pesar de que aún existe una gran diversidad en este aspecto entre unos centros y otros.

En lo que al anestesiólogo compete, resulta esencial un adecuado conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad hepática y cómo esta afecta a la hemostasia en estos pacientes. El sangrado quirúrgico, la hemodilución tras la administración de fluidos, la transfusión de hemoderivados, la reperfusión y fibrinólisis, la hipotermia e hipocalcemia y otros sucesos que acontecen durante el TH, afectan y deterioran sobremanera la hemostasia de estos pacientes y conllevan una mayor transfusión de hemoderivados durante el trasplante.

Toda transfusión de hemoderivados, por necesaria que sea, lleva asociada un daño potencial para el paciente. Múltiples complicaciones de tipo respiratorias, cardiovasculares, renales, infecciosas, mayor estancia hospitalaria y en UCI y menor supervivencia tanto del injerto como del receptor, han sido asociadas a la transfusión de hemoderivados, no solo en relación al TH si no en cualquier ámbito de la medicina [154]. Por ello, una de las misiones más importantes del anestesiólogo es tratar de

minimizar la necesidad de hemoderivados durante el TH. Para ello resulta crucial evitar el deterioro de la hemostasia y, en caso de empeoramiento, realizar un tratamiento precoz y eficaz que minimice el sangrado y evite la transfusión.

Clásicamente, la valoración de la hemostasia y la transfusión se han llevado a cabo mediante las pruebas clásicas de coagulación. No obstante, estas pruebas ofrecen una visión parcial de la hemostasia, más acentuada en el contexto del paciente con enfermedad hepática por los complejos cambios fisiopatológicos que asocia. La aparición de las pruebas viscoelásticas como herramienta capaz de ofrecer una visión de la hemostasia más completa que las pruebas clásicas, junto a unos resultados precoces ha supuesto una gran ventaja en cuanto al ahorro de hemoderivados y mejora de las complicaciones asociadas a la transfusión en múltiples ámbitos de la medicina, incluido el TH [155–157].

Esta tesis se ha basado en un estudio retrospectivo llevado a cabo sobre una muestra de 440 pacientes sometidos a trasplante hepático y en el que se han realizado dos tipos de análisis: el primero, un análisis descriptivo de la muestra global de pacientes trasplantados, y el segundo, un análisis comparativo entre el grupo de pacientes que fue manejado mediante las pruebas clásicas de coagulación y el grupo que fue manejado mediante pruebas viscoelásticas (ROTEM) con el objetivo principal de demostrar como el uso del ROTEM disminuye la cantidad de hemoderivados transfundidos durante el TH.

5.2. VARIABLES PREOPERATORIAS.

5.2.1. SEXO, EDAD E IMC.

Respecto a las variables demográficas sexo, edad e IMC, la muestra de nuestro estudio se puede considerar similar a la mayoría de los trabajos publicados acerca del trasplante hepático. El TH es un procedimiento realizado con mayor frecuencia en hombres, alcanzando algunas series una proporción de hasta un 80 y 91% de pacientes

del sexo masculino [158, 159]. En España, la ONT presenta cada año la memoria del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) [160]. Según estos registros, la mayor parte de los pacientes trasplantados desde 1984 han sido hombres, concretamente un 76% en la franja de edad de 40-59 años y un 70% entre los mayores de 60 años. La distribución por sexo de nuestra muestra sigue esta tendencia con un 77,3% de trasplantes realizados en hombres.

La edad media de nuestra muestra fue de $54,8 \pm 10,1$ años, concordante con los resultados de la literatura publicada en la que la edad media varía entre 50 y 60 años [158–164]. A nivel nacional la edad media del TH se ha mantenido en torno a los 50 años desde sus inicios hasta el 2010, año en el que asciende a los 52 años y se sigue de un incremento gradual hasta alcanzar los casi 54 años de edad media en 2016 [160]. El grupo de edad de 40-59 años agrupa el mayor porcentaje de pacientes trasplantados, suponiendo cada año más de la mitad de los trasplantes. El porcentaje de pacientes trasplantados de edad ≥ 60 años ha sufrido un incremento progresivo en los últimos años hasta situarse en el 36,2% entre 2014-2016.

En Europa en 2018, conmemorando el 50 aniversario del trasplante hepático, se llevó a cabo una recopilación de todos los TH realizados desde su inicio en 1968 [46]. Según esta revisión, la edad media del TH ha sufrido un aumento paulatino desde finales de la década de los 80, pasando el porcentaje de pacientes trasplantados mayores de 60 años de menos del 5% en la década de los 80 a más del 30% en 2016.

Nuestro estudio, con un 57,1% de pacientes trasplantados con una edad comprendida entre 40 y 59 años y un 35,9% de pacientes mayores de 60 presenta resultados semejantes a los observados tanto a nivel nacional como europeo. Este incremento de la edad media de los TH y del porcentaje de pacientes trasplantados mayores de 60 años pone de manifiesto el aumento de la esperanza de vida de la población occidental y como, la asistencia sanitaria amplia la cobertura a pacientes cada vez más añosos, en cualquiera de sus facciones. Una explicación a este aumento de edad en los receptores de TH según algunos autores es que el uso de los nuevos fármacos antiretrovirales en el tratamiento de la cirrosis por VHC han hecho disminuir esta como indicación de TH, a la misma vez que los TH por causas tumorales o

enfermedad hepática no alcohólica han experimentado un ascenso. Los pacientes trasplantados por causas tumorales o EHNA presentan una edad media superior a la de los pacientes con cirrosis VHC, contribuyendo al aumento en la edad media de los receptores de TH [165, 166].

La pregunta que surge a continuación es si existe alguna edad por encima de la cual esté contraindicada la realización de un TH. Históricamente, el límite de edad para poder recibir un TH ha ido aumentando en los últimos años. A día de hoy, muchos centros contemplan los 65 años como límite de edad, pero incluso en estos centros y en casos seleccionados, donde el candidato presenta buen estado de salud con escasa o nula comorbilidad, se acepta el trasplante en edades superiores a los 65 años [167]. Así, respondiendo a la pregunta anterior, no existe en la actualidad un límite de edad claro y establecido que contraindique por sí solo el TH. De los 440 pacientes incluidos en nuestro estudio, 49 de ellos (11.1%) tenían una edad > 65 años en el momento del TH, presentando una puntuación CTP y MELD media de 7,47 y 14,10, respectivamente.

El IMC medio de los pacientes de nuestro estudio fue de $27,7 \pm 4,9$ Kg/m², catalogándose este IMC como sobrepeso (IMC entre 25 y 30 Kg/m²) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [168]. Aunque en la literatura encontramos series donde la media de IMC se sitúa por debajo de 25 Kg/m² (normopeso) [169, 158], la mayoría de trabajos publicados presentan pacientes con un IMC medio entre 25 y 30 Kg/m² similar a nuestra muestra [159, 162, 170]. Sin embargo, a pesar de que los estudios sitúan la media del IMC en la categoría de sobrepeso, ninguno de los trabajos consultados ha presentado un valor superior al obtenido en nuestra muestra. La serie publicada más cercana fue la de Massicotte et al. [171] con un IMC medio de 27,3 Kg/m². Este IMC superior a la de los estudios consultados concuerda con la cada vez más elevada prevalencia de obesidad en nuestro medio. En España, el conjunto de población con sobrepeso y obesidad supera la mitad de la población general (60,9%) según un estudio realizado durante los años 2014 y 2015 [172]. Revisando estos datos por comunidades, la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia supera a la media española con una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 65,4%. Este creciente aumento del sobrepeso y la obesidad en la

población de nuestro medio explicaría porqué el IMC de nuestra muestra se sitúa por encima de las cifras publicadas hasta la fecha.

5.2.2. PUNTUACIÓN CTP Y MELD.

Como se expone en el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático publicado en 2008, la inclusión en lista de espera constituye uno de los aspectos de mayor variabilidad en la práctica clínica [35]. No existen datos capaces de establecer de forma clara un nivel mínimo de enfermedad hepática que justifique el riesgo de someter al paciente a un TH, así como tampoco resulta sencillo establecer un grado de enfermedad hepática tan avanzado con el que rechazar la posibilidad de un TH. De acuerdo con dicho consenso, deberían incluirse en lista de espera pacientes con cirrosis descompensada con un CTP ≥ 7 puntos y un MELD ≥ 10 puntos, puntuaciones satisfechas en nuestro caso con un CTP de $7,9 \pm 1,8$ puntos y un MELD de $14,8 \pm 6,7$. Los pacientes que fueron trasplantados con puntuaciones CTP inferiores a 7 puntos y MELD inferiores a 10 puntos presentaron alguna de las patologías listadas en la Tabla 4 catalogadas como excepciones a dichos sistemas de puntuación, tratándose en la mayoría de los casos de carcinoma hepatocelular.

No obstante, la decisión de trasplantar a un paciente no debe hacerse en base exclusivamente al CTP o MELD ya que estas clasificaciones también presentan una serie de problemas.

La clasificación CTP se basa en cinco variables (bilirrubina, albúmina, INR, grado de ascitis y grado de encefalopatía) y ha sido utilizada durante años para priorizar los pacientes en lista de espera para TH. Con el paso del tiempo la eficacia de la clasificación CTP ha sido puesta en duda con diversos argumentos, el principal de ellos hace referencia a que una clasificación que prioriza la lista de espera del TH no debería basarse en variables subjetivas, como le ocurre a la clasificación CTP con sus variables ascitis y grado de encefalopatía.

La incorporación de la clasificación MELD como herramienta para la priorización de la lista de espera pretende resolver este problema ya que esta clasificación se basa en tres variables totalmente objetivas (bilirrubina, creatinina e INR) cuya elección se realiza a partir de un método estadístico y no de forma empírica. La clasificación MELD se desarrolló inicialmente para determinar el pronóstico de los pacientes candidatos a la colocación de una derivación portosistémica [38]. Posteriormente la Clínica Mayo comenzó a utilizarla como método pronóstico de pacientes con cirrosis hepática etanólica [173] hasta que a comienzos de la década del 2000 se incluyó como herramienta para la priorización de la lista de espera de TH [40]. La incorporación de la clasificación MELD supuso un avance en la priorización de los pacientes de mayor gravedad y redujo el tiempo medio en lista de espera [174–176]. Sin embargo, a pesar de sus beneficios, no ha conseguido desbancar a la clasificación CTP y en muchos centros se recomienda el uso conjunto de ambas, como es nuestro caso [167].

Uno de los problemas de la clasificación MELD viene dado porque determinadas situaciones como sepsis, hemólisis o el uso de diuréticos, pueden alterar la bilirrubina y la creatinina de forma ajena a la enfermedad hepática y sobrestimar el resultado de la puntuación MELD final. Además, tanto la clasificación MELD como la CTP presentan un problema asociado como es el amplio abanico de patologías que no son contempladas en estas clasificaciones y que suponen hasta el 30% de las indicaciones de TH (Tabla 4) [43].

El uso del INR, variable incluida tanto en la clasificación CTP como en la clasificación MELD, ha sido cuestionado por presentar una gran variabilidad entre los laboratorios en función del tipo de reactivo de tromboplastina utilizado en el test. Algunos autores han cuestionado su utilidad en la estratificación de los pacientes cirróticos al observar que esta variabilidad en el INR puede llegar a provocar una variación de la puntuación MELD de entre 2 y 12 puntos [177–179].

Originariamente, el INR fue concebido para guiar la terapia en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) antivitamina K, como warfarina o acenocuarol, y su validación se llevó a cabo mediante muestras sanguíneas de

pacientes en tratamiento con dichos fármacos anticoagulantes. Los pacientes con enfermedad hepática presentan alteraciones de la coagulación específicas y mucho más complejas que las de los pacientes en tratamiento con ACO, motivo por el que se sugiere que el INR debería ser validado con muestras de pacientes cirróticos para poder aplicarlo en este tipo de pacientes, lo que se conoce como INR_{liver} [42, 177]. Sin embargo, a día de hoy aún no han sido validados ni aceptados por la comunidad científica [41, 42, 180].

5.2.3. ETIOLOGÍA DEL TRASPLANTE.

La causa más frecuente de TH en España es la cirrosis hepática (52,2%) seguida del carcinoma hepatocelular (28,4%) [181]. Las distintas indicaciones de TH han ido variando con el paso de los años. Entre estas variaciones destaca una disminución gradual del porcentaje de pacientes trasplantados por cirrosis junto a un incremento de los pacientes trasplantados por causa tumoral, con el carcinoma hepatocelular a la cabeza. En el periodo más reciente analizado en España (2014-2016) el 42,8% de los trasplantes realizados tuvo la cirrosis como principal indicación seguida del carcinoma hepatocelular en el 38,4%.

A nivel europeo, la cirrosis hepática supuso la indicación más frecuente de TH con un 50% de los casos, englobando la cirrosis etanólica (19%) y las cirrosis víricas (VHC 12%, VHB 5%) entre otras causas de cirrosis. La segunda causa de TH fue la patología tumoral con el carcinoma hepatocelular como tumor más frecuente (15%). Le siguieron las enfermedades colestásicas hepáticas (10%) y el fallo hepático agudo (9,7%). En los casos de aparición de CHC sobre un hígado cirrótico, la causa más frecuente de la cirrosis basal fue la cirrosis VHC (43%), seguida de la cirrosis etanólica (27%) y cirrosis VHB (16%). Al igual que ocurre en nuestro país, la distribución de las distintas etiologías ha ido evolucionando con el tiempo. Así, los TH indicados por cirrosis por VHC, fallo hepático agudo y colangitis biliar primaria han disminuido en la última década, contrariamente a las indicaciones de causa tumoral, que han aumentado, pasando de un 12% entre 1997-2006 a un 24% entre 2007-2016 [46].

En nuestro centro, la cirrosis como indicación de TH se encontró en el 85,6% de los pacientes. Esta diferencia respecto a los registros nacional y europeo provienen del tipo de recogida de datos realizado. En dichos registros se considera a una única etiología como indicación principal del TH y en el caso de que el paciente presente más de una etiología concomitante, una de ellas es considerada la indicación principal de trasplante y el resto son consideradas como indicaciones secundarias. Sin embargo, en nuestro análisis los casos en los que un mismo paciente presentó varias etiologías concomitantes, sea el caso de un paciente cirrótico etanólico y cirrosis VHC, no se consideró a ninguna de ellas como indicación principal, manteniendo ambas etiologías como indicación de trasplante. Por ello, al no distinguir entre indicación principal y secundarias, nuestra muestra refleja porcentajes más elevados que la de los registros nacional y europeo.

5.2.3. TIPO DE TRASPLANTE Y DONANTE.

En los registros nacional y europeo no existe constancia de los trasplantes hepatorenales (THR) realizados ni el porcentaje que este tipo de trasplante representa respecto al total de TH realizados. De los 440 trasplantes recogidos en nuestro estudio, 14 de ellos (3,2%) fueron un doble trasplante hepatorenal.

Respecto al retrasplante la tasa hallada en este estudio fue del 12,5%, siendo el 45,5% un retrasplante temprano (< un mes) y el 54,5% un retrasplante tardío (\geq un mes). Según el registro nacional, los pacientes retrasplantados suponen el 8,1% de todos los TH desde 1984 [181]. Las causas por las que se indicó el retrasplante fueron, en primer lugar los problemas técnicos (38,7%), seguido del fallo de la función primaria del injerto (19,5%), recidiva de la enfermedad de base (16,5%) y rechazo del injerto (15,9%), como las causas principales de retrasplante. El 39,4% de los retrasplantes fueron retrasplantes tempranos y el 60,6% retrasplantes tardíos.

A nivel europeo, desde 1968 el porcentaje de pacientes retrasplantados ha sido del 5,8%, siendo las causas principales del retrasplante el rechazo del injerto y las complicaciones técnicas arteriales y/o biliares [46].

Nuestro análisis no recoge los motivos del retrasplante ni es uno de sus objetivos analizar este aspecto por lo que no podemos compararnos con otros centros a este nivel.

Tras el inicio en el año 2014 del programa de donación en asistolia en nuestro la cantidad de TH de DAC y el porcentaje respecto al de TH de DME por año ha presentado un incremento progresivo. Así, en 2014 el único trasplante de DAC que se realizó en nuestro centro supuso el 2,6% de los TH realizados ese año, subiendo al 6,7% en 2015, 19,7% en 2016 y 34,1% en 2017. Incremento este también observado en el resto de centros que cuentan con este programa.

Finalmente, la evolución del número de trasplantes por año presenta una serie de cambios en los últimos años. En Europa el número de TH por año ha crecido de forma progresiva desde la década de los 80 en la que se realizaban alrededor de 100 TH por año hasta los 7.347 TH en 2011, año en el que se alcanzó el pico de TH/año en Europa. A partir de este año el número de TH por año ha sufrido un descenso gradual hasta caer a los 5.393 TH en 2016.

Al igual que en Europa, nuestro centro presentó en 2011 un pico en el número de TH por año con 64 trasplantes, seguido por un ligero descenso hasta 2014. A partir de este año se produce un incremento progresivo en el número de TH por año superando en 2016 el máximo anterior de 2011 con 66 trasplantes y llegando a los 91 TH en 2017. Se podría pensar que este incremento se debe a la puesta en marcha del programa de DAC, sin embargo, este crecimiento en el número de TH/año desde 2014 obedece a un incremento simultáneo de los TH procedentes tanto de DME como de DAC.

5.3. VARIABLES INTRAOPERATORIAS.

5.3.1. HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.

HEMOGLOBINA.

La muestra de esta tesis presenta unos niveles medios de $10,2 \pm 1,9$ gr/dL de hemoglobina al inicio del TH. Esta cifra es similar a la observada en la bibliografía consultada. Son numerosos los estudios que ofrecen unos valores de hemoglobina al inicio del TH que oscilan entre los 10 y los 11 gr/dL [158, 159, 161, 182, 183], siendo menos frecuentes las series en las que la hemoglobina media inicial fue superior a los 11 gr/dL [162, 163, 184].

La anemia es un síndrome frecuente en el paciente cirrótico. En 1968, la OMS definió la anemia como la presencia de una hemoglobina menor de 12 gr/dL en mujeres y 13 gr/dL en hombres [185]. Desde entonces, varios autores han planteado diferentes puntos de corte de hemoglobina para la definición de anemia, variando desde los 11,6 y los 12,3 gr/dL en mujeres y los 13 y 14 gr/dL en hombres [185–187], sin que a día de hoy exista un umbral de hemoglobina consensuado para la definición de anemia. Esta falta de consenso se extiende también al terreno de los pacientes hepatópatas, para los cuales la definición de anemia tampoco queda claramente establecida en la bibliografía. Algunos autores coinciden en establecer el umbral de hemoglobina a partir del cual considerar que un paciente cirrótico presenta anemia en 11,5 gr/dL para mujeres y 13,5 gr/dL para hombres [188–190].

A pesar de que no exista una definición clara de su umbral, no queda duda de que la anemia es más frecuente en pacientes con enfermedad hepática que en la población general. Si bien es cierto que esta prevalencia varía en función del grado de afectación hepática. Así, los pacientes con cirrosis compensada suelen presentar anemia menos frecuentemente (18-20%) que los pacientes cirróticos descompensados, en los cuales la presencia de anemia ronda el 50% y 75% [188, 191–193]. En su estudio sobre 242 pacientes cirróticos, Paternostro et al. [194] hallaron una prevalencia media de anemia del 52,9% de los pacientes de la muestra, siendo esta

más frecuente en pacientes con cirrosis descompensada (62,4%) que en aquellos con cirrosis compensada (18,8%). La prevalencia de anemia también aumentó conforme empeoró la enfermedad hepática, observando una prevalencia según el CTP del 26,5% para el grado A, 59,2% para el grado B y 69% para el grado C de CTP. La etiología de la cirrosis que más frecuentemente se asoció a la presencia de anemia fue la cirrosis etanólica, con un 60,5% pacientes anémicos en dicho grupo, frente al 44,9% de pacientes con anemia que no presentaron cirrosis etanólica. Finalmente, los autores encontraron que la presencia de anemia fue un factor de riesgo independiente de descompensación de la cirrosis y de mortalidad.

Así mismo, tampoco existe consenso en la literatura acerca del nivel mínimo de hemoglobina a mantener en el paciente cirrótico o durante un TH. La guía sobre el manejo perioperatorio del sangrado, publicada por la Sociedad Europea de Anestesiología (ESA) en 2013, recomienda la transfusión de sangre para mantener una hemoglobina objetivo entre 7-9 gr/dL en el caso de paciente con sangrado, reiterando esta misma recomendación en su revisión de 2017 [155, 195]. Recientemente, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) publicó en 2019 una guía de práctica clínica de pacientes cirróticos en la que recomendaban mantener un nivel de hematocrito > 25% en caso de procedimientos con riesgo de sangrado o de sangrado activo [196]. En el caso del TH la literatura acerca de los umbrales de hemoglobina establecidos para indicar una transfusión de CH es muy variada. Así, nos encontramos con diferentes umbrales transfusiones según el criterio de cada centro, variando estos umbrales desde los 6 gr/dL [170], 7 gr/dL [164, 182], 7-8 gr/dL [197] y 8 gr/dL [158, 198] hasta los 8-10 gr/dL de hemoglobina [199–201]. El protocolo de trasplante de nuestro centro establece el umbral transfusional de CH en 8 gr/dL de hemoglobina (10 gr/dL en caso de cardiopatía).

La anemia es un problema en el paciente hepatópata, no solo por su elevada incidencia sino porque su existencia supone un empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad. La respuesta fisiológica del cuerpo humano ante una caída de hemoglobina consiste en aumentar el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo a los tejidos, compensando con un mayor aporte de sangre la caída del hematocrito. En el caso del paciente cirrótico, su fisiopatología muestra, ya de por sí, una situación hiperdinámica

con gasto cardiaco aumentado como consecuencia de la caída de las resistencias vasculares sistémicas originada por la hipertensión portal. En estos pacientes la anemia supone un estrés añadido que aumenta todavía más la frecuencia cardiaca y el flujo sanguíneo a los tejidos. Finalmente, este incremento en el flujo sanguíneo repercute en el volumen de sangre que congestiona el sistema portal, empeorando la hipertensión portal y favoreciendo el sangrado de estos pacientes [192, 202].

Las causas que favorecen la aparición de anemia en los pacientes hepatópatas son varias. La primera de ellas es el sangrado. La propia hipertensión portal favorece la aparición de varices esofagogástricas que pueden dar lugar a sangrado, ya sea agudo o crónico, originando una anemia por pérdidas. Simultáneamente, las alteraciones de la coagulación son capaces de favorecer y agravar las pérdidas por sangrado. El hiperesplenismo, frecuente en estos pacientes, asocia pancitopenia junto a hemólisis de los hematíes. Paralelamente a la pancitopenia, determinadas situaciones como hepatitis víricas, toxicidad por alcohol o tratamiento con fármacos antivirales o gamma interferón pueden dar lugar a una aplásica medular. El alcohol mismo puede ser causa tanto directa como indirecta de anemia al producir toxicidad de los precursores hematopoyéticos en la médula ósea y asociarse a deficiencias nutricionales y malabsorción de nutrientes [203]. Todas estas causas hacen de la anemia en el cirrótico una entidad multifactorial de difícil manejo.

Evitar un descenso de los niveles de hemoglobina es importante en cualquier enfermo pero se vuelve un hecho crucial en los pacientes cirróticos, y más concretamente en el contexto del trasplante hepático. No obstante, evitar esta caída mediante una transfusión liberal de CH no es la solución. La transfusión de hemoderivados representa un arma de doble filo y un reto para el anesestesiólogo en el caso de cirugías con alto riesgo de sangrado. El mayor problema reside en la dificultad de alcanzar un equilibrio entre el uso restrictivo de los hemoderivados que evite posibles complicaciones, a la vez que suficiente para prevenir situaciones de hipoxia tisular o coagulopatía por pérdidas. Toda aquella herramienta que permita un diagnóstico rápido y acertado de la situación hemostática del paciente facilitará una transfusión precoz y dirigida ajustando la cantidad de hemoderivados a la estrictamente necesaria. Aquí toma un papel fundamental la incorporación de las

nuevas pruebas viscoelásticas, las cuales permiten un diagnóstico y tratamiento dirigido precoz de los hemoderivados necesarios en cada momento.

PLAQUETAS.

Las causas de plaquetopenia en el paciente hepatópata son múltiples. Los dos mecanismos causales más importantes son: el secuestro esplénico ante el hiperesplenismo por hipertensión portal y, la disminución de los niveles y la actividad del factor de crecimiento hematopoyético trombopoyetina (TPO) [196]. El hiperesplenismo característico de la enfermedad hepática crónica es consecuencia de la pérdida de la función hepática y la reducción del diámetro de la red vascular interna. Esto conlleva a un aumento y redistribución del flujo portal hacia territorios secundarios, entre ellos el esplénico, dando lugar a esplenomegalia, y esta a su vez, a plaquetopenia por secuestro plaquetario [204]. Aunque esta ha sido la presunción durante años, existe controversia acerca del peso real que tiene la hipertensión portal en la contribución de la plaquetopenia, ya que la resolución de la hipertensión portal mediante la colocación de una derivación portosistémica (TIPS) ofrece resultados dispares. Por un lado, existe evidencia de que la cifra de plaquetas puede mejorar tras la disminución de la hipertensión portal [205–207], mientras que en otros casos esta mejoría no se ha observado al normalizar la hipertensión portal [190, 208, 209]. Intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar la función hepática, como el uso de agonistas de la TPO o el trasplante hepático, han conseguido normalizar las cifras de plaquetas [204].

Por ello se piensa que la recuperación de la función hepática resulta más importante en la restitución del recuento plaquetario que el tratamiento de la hipertensión portal. La principal producción de TPO se lleva a cabo por parte de los hepatocitos y estos lo hacen a un ritmo constante, independientemente del recuento plaquetario, llegando a correlacionarse los niveles de TPO con el grado de enfermedad hepática [210, 211]. Con la restauración de la función hepática tras el trasplante se ha observado una normalización de los niveles de TPO y de plaquetas circulantes [212].

Otros factores contribuyentes son la disminución de la vida media de las plaquetas, la mielosupresión por tratamientos antivirales, anticuerpos antiplaquetarios o fármacos quimioterápicos, y la toxicidad medular por alcohol en el caso de la cirrosis etanólica [213–216, 212, 217].

En cuanto al recuento de plaquetas al inicio del TH, nuestra muestra se encuentra en el promedio de los valores referidos en la bibliografía consultada, con un valor medio de 87.000 ± 60.800 U/mm³. Sin embargo, a diferencia de los valores de hemoglobina iniciales que en la literatura oscilan entre 9,3 y 11,9 gr/dL, el recuento plaquetario presenta una mayor variabilidad. De esta manera, encontramos series publicadas con un valor medio de plaquetas preoperatorio de 61.000 y 65.000 U/mm³ [158, 182] y otras series de hasta 127.000 y 132.000 U/mm³ [200, 218].

Sin que exista un consenso generalizado, la mayoría de los autores y sociedades científicas coinciden en definir la plaquetopenia cuando se presenten valores inferiores a 150.000 U/mm³, siendo plaquetopenia moderada cuando las plaquetas se encuentran entre 50.000-100.000 U/mm³ y plaquetopenia severa cuando son menores de 50.000 U/mm³ [120, 204, 219]. Independientemente del cuál sea el número de plaquetas preoperatorias, los candidatos a TH coinciden en un hecho: la plaquetopenia es un hallazgo frecuente. Aunque su prevalencia dependerá del umbral elegido para su definición y el grado de afectación de la enfermedad, lo que da lugar a un amplio abanico de resultados publicados. Así, podemos encontrar una prevalencia del 6% en pacientes con hepatitis vírica sin cirrosis, o de hasta un 78% en pacientes cirróticos crónicos [189, 191, 214, 215, 220, 221]. Alrededor de un 25-50% de pacientes cirróticos presentan plaquetopenia moderada [121, 189, 222]. En el caso de pacientes en lista de espera de TH, la prevalencia de plaquetopenia puede alcanzar el 84% de los candidatos, y el 50% de ellos presentar plaquetopenia severa. [163]. Los resultados de esta tesis concuerdan con la literatura publicada, hallando un 90,5% de pacientes con plaquetopenia (plaquetas < 150.000 U/mm³), un 45,7% con plaquetopenia moderada (50.000-100.000 U/mm³) y un 26,5% con plaquetopenia severa (< 50.000 U/mm³).

Además de un recuento bajo de plaquetas los pacientes con enfermedad hepática suelen presentar también una alteración en su función y de la capacidad de agregación de las plaquetas [223–229]. A pesar de esto, los pacientes cirróticos son capaces de generar la suficiente cantidad de trombina para formar un coágulo estable y efectivo, siempre y cuando las cifras de plaquetas no sean inferiores a 50.000-60.000 U/mm³ [119]. Este hecho se debe al aumento de los niveles de FvW y el descenso de ADAMTS-13 característico de los cirróticos crónicos [230] y en consecuencia, esto contribuye a una mayor predisposición a la activación y agregación plaquetaria en el paciente cirrótico, que compensaría el efecto deletéreo de los inhibidores de la función plaquetaria como tromboxano A₂ y ácido araquidónico [89, 231–234]. Por lo que, a pesar de las alteraciones plaquetarias, el paciente cirrótico posee unos mecanismos compensadores capaces de generar un coágulo lo suficientemente estable en condiciones clínicas normales.

No existe, hoy en día, un umbral de plaquetas por debajo del cual estaría indicada la transfusión en el paciente cirrótico. Existe gran variabilidad en la literatura acerca de este umbral transfusional, el cual se establece en función de la gravedad de la enfermedad hepática y el riesgo de sangrado ante un procedimiento invasivo. Una recomendación extendida, basada en opiniones de expertos, sociedades científicas y guías clínicas, establece el umbral transfusional en 50.000 plaquetas ante intervenciones con alto riesgo de sangrado o en caso de sangrado activo [196, 235–237]. Algunas publicaciones bajan este umbral transfusional a 30.000 U/mm³ [158, 238], mientras que en otras asciende a 70.000 U/mm³ [164, 182], 80.000 U/mm³ [199] o 100.000 U/mm³ [200]. En nuestro centro el umbral transfusional de plaquetas está establecido en 50.000 U/mm³.

FIBRINÓGENO.

Los pacientes de este estudio presentaron una media de 292 ± 94 mg/dL de fibrinógeno en el momento del inicio del TH. Esta cifra representa uno de los valores de fibrinógeno más altos de la bibliografía consultada. Existe publicaciones con niveles

iniciales de fibrinógeno en torno a los 120-150 mg/dL [158, 182, 184], otras en los que estos niveles se acercan a los 200 mg/dL [159, 218, 239] y, con menos frecuencia, encontramos trabajos en los que se superan los 200 mg/dL de fibrinógeno preoperatorio [183, 200]. En los casos de cirrosis con afectación hepática severa y en los fallos hepáticos agudos el fibrinógeno suele estar disminuido, al contrario que en la cirrosis compensada donde podemos encontrar niveles elevados al actuar como un reactante de fase aguda en estadios iniciales [96].

Cuál debe ser el nivel adecuado de fibrinógeno en un paciente cirrótico continúa hoy sin una clara respuesta. Aunque algunas guías recomiendan mantener valores superiores a 100-200 mg/dL [134, 197, 240], el principal de estas recomendaciones es que no se han realizado en base a pacientes cirróticos, sino sobre pacientes politraumatizados con hemorragia masiva. En el caso concreto de los pacientes cirróticos, recientemente la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) publicó una guía de práctica clínica en la que recomendaban mantener en unos niveles de fibrinógeno > 120 mg/dL en caso de sangrado activo o si el paciente iba a ser sometido a procedimientos con riesgo de sangrado [196].

En general, la mayoría de los centros indica la suplementación de fibrinógeno a partir de un valor inferior a 100 mg/dL [200, 199, 238, 182, 197, 164], encontrando, menos frecuentemente, umbrales de 80 mg/dL [158] y 130 mg/dL [241]. El umbral para la suplementación con fibrinógeno ha sido incrementado en nuestro centro de los 100 a los 150 mg/dL conforme el equipo trasplantador ha comprobado que el uso del ROTEM demanda un mayor consumo de cFIB, a pesar de cifras de FibP superiores a 100 mg/dL.

Al igual que ocurre con las plaquetas, en el paciente hepatópata el descenso en las cifras de fibrinógeno se acompaña de una disfunción del mismo. Fenómenos como la sialización, oxidación y glicosilación de la molécula de fibrinógeno alteran su estructura provocando una polimerización defectuosa de la fibrina y originando un coágulo menos permeable y estable [95, 242–244]. Queda por determinar si esta hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia son reflejo de la gravedad de la enfermedad

hepática o un factor de riesgo de sangrado modificable y corregible mediante la suplementación con fibrinógeno [245].

5.3.2. NIVELES DE LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.

La mayoría de los estudios que ofrecen información acerca de los valores de las pruebas clásicas de coagulación previas al TH lo hacen en su mayoría de las veces en forma el INR, seguido de TTPa y, con menor frecuencia, de la AP y el TP. Nuestra muestra presenta unos valores de dichas pruebas en concordancia con los estudios consultados. Así, la media de INR fue de 1,72 y la mediana de 1,49, similar a los datos de otros estudios en los que encontramos medianas de INR que varían entre 1,3 y 1,8 [198–200, 238, 241, 246–248]. La mediana del TTPa fue de 36,3 s y la de la AP de 57%, datos igualmente concordantes con la literatura consultada [116, 158, 159, 201, 239].

Respecto a la evolución de estas variables durante el TH, nuestros datos muestran un leve empeoramiento (incremento del TP, INR y TTPa y disminución de la AP) entre la fase de disección y la fase anhepática, seguido de un deterioro considerable tras la reperusión, ya en la fase neohepática. Este súbito deterioro de las pruebas clásicas en la tercera fase del TH tiene varias justificaciones. El principal argumento se centra en el efecto "heparin-like" (EHL). Descrito por primera vez por Kang et al. [249] quienes observaron un discreto incremento de las pruebas de coagulación (TP y TTPa) a lo largo de la fase anhepática en comparación con la fase de disección que se continuó de un fuerte aumento de las mismas tras la reperusión. El EHL se debe a la presencia de heparina endógena en forma de péptidos heparinoides resultantes de la activación de los macrófagos tras el daño sufrido por la isquemia-reperusión del órgano. Además del efecto debido a sustancias heparinoides endógenas se ha especulado que el EHL puede verse agravado por el uso de heparina exógena procedente de dos fuentes: heparina administrada al donante en el momento previo al clampaje vascular del hígado y; heparina administrada al receptor durante la cirugía de las anastomosis vasculares hacia el final de la fase anhepática [250, 251]. Aunque la incidencia del EHL puede llegar al 95%, su duración en el tiempo suele

autolimitarse a 60-120 min tras su aparición [251–253]. A pesar de que en este trabajo no se ha recogido información sobre el uso de heparina en donantes ni receptores, el deterioro sufrido por las pruebas de coagulación tras la reperfusión hace pensar en un posible EHL.

5.3.3. NIVELES DE LOS VALORES DEL ROTEM.

Los valores de las variables del ROTEM de esta muestra se ajusta a los de la literatura publicada. No existe, sin embargo, consenso acerca de cuáles son los valores de normalidad del ROTEM en los pacientes cirróticos. Estos valores de normalidad han sido deducidos y validados a raíz de muestras de sujetos sanos. No obstante, el paciente hepatópata presenta unas alteraciones de la coagulación muy específicas sin que se hayan establecido un rango de normalidad del ROTEM para estos pacientes [148]. Así, unos valores del ROTEM inferiores a la normalidad han demostrado ser suficientes para ofrecer a estos pacientes una mínima garantía de poder generar un coágulo estable en el contexto del TH comparados con otros escenarios como la cirugía cardiovascular, el paciente politraumatizado o el sangrado obstétrico, donde unos valores del ROTEM inferiores a los considerados normales se asocian a un peor estado hemostático, más sangrado y mayor índice de complicaciones [157].

Nuestros valores de las variables del ROTEM presentan, al igual que las pruebas clásicas de coagulación, un deterioro durante el desarrollo del TH más acentuado tras la reperfusión del injerto. Este empeoramiento se observa de forma más acusada en las variables EXTEM e INTEM CT que en las variables de amplitud, lo que estaría relacionado con la alteración de la fase inicial de la formación del coágulo, la relacionada con los factores de coagulación, por el EHL comentado previamente. Para poder achacar este empeoramiento, y el de las pruebas clásicas de la coagulación, al EHL se debería haber documentado como la adición de heparina a las muestras de sangre normalizaba dichas variables, acto que no se llevó a cabo al no formar parte de los objetivos de esta tesis.

5.4. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

5.4.1. SITUACIÓN ACTUAL DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Multitud de factores influyen en el sangrado durante el trasplante hepático y todos ellos podrían agruparse en dos grandes categorías: por un lado, los relacionados con el sangrado quirúrgico, entre los que se engloban la hipertensión portal, la presencia de vasos colaterales y los antecedentes de cirugía abdominal previa; y por otro, los relacionados con la hemostasia como las alteraciones de la coagulación que acompañan a estos enfermos y su agravamiento por las diferentes circunstancias que rodean la intervención. De todos ellos, es aceptado que la hipertensión portal constituye el factor de riesgo de sangrado más importante en el cirrótico [254, 255]. Este alto riesgo de sangrado convierte al trasplante hepático en un procedimiento inherente a la transfusión de hemoderivados en la gran mayoría de los casos, aunque en este aspecto, la literatura publicada presenta una enorme variabilidad. Un problema con el que nos encontramos a la hora de analizar las pérdidas de sangre durante el TH es que no existe una definición aceptada de cuando se considera que un trasplante ha sangrado. La cantidad de CH transfundidos para distinguir un trasplante que no ha sufrido sangrado de aquel que sí ha sangrado varía desde los 2 CH, 3 CH, 4 CH y hasta 7 CH [246]. Por ello la tremenda dificultad en comparar diferentes estudios y centros en cuanto a la cantidad de sangrado y de hemoderivados transfundidos.

5.4.2. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS EN NUESTRO ESTUDIO.

En esta serie de trasplantes hepáticos el porcentaje de pacientes que recibió algún tipo de hemoderivado fue del 97,7%. La tasa de pacientes transfundidos según cada hemoderivado fue: 92,3% para los CH, 68,9% para los pPL, 70,2% para el PFC y 86,1% para el cFIB. La literatura es tremendamente variada en este aspecto. Existen estudios con tasas de transfusión de hemoderivados totales superiores al 80% [116,

256] y al 90% [257, 258] mientras que, por el contrario, encontramos estudios con una tasa de transfusión en torno al 20%, correspondientes a un mismo grupo de autores, el de Massicotte et al. [259, 260].

No obstante, la información sobre la transfusión total de hemoderivados no se ofrece en muchas ocasiones, optando por dar información sobre la tasa de transfusión de cada hemoderivados por separado. En nuestro protocolo de manejo transfusional en el TH se indicó la transfusión de CH a partir de una hemoglobina < 8 gr/dL (10 gr/dL en caso de pacientes con patología coronaria), la de pPL a partir de un recuento plaquetario < 50.000 U/mm³ o un EXTEM MCF > 45 mm si FIBTEM > 10 mm, la de PFC a partir de un INR > 2 o en el caso de que los niveles de recuento plaquetario y fibrinógeno sean correctos y persista el sangrado, y la de cFIB a partir de un fibrinógeno < 150 mg/dL o una amplitud en el FIBTEM MCF > 10 mm.

El 92,3% de los pacientes de nuestro estudio recibió algún CH, con una media de 5,04 CH transfundidos por paciente. La bibliografía es enormemente variada en este aspecto. Así, la tasa de pacientes transfundidos con CH varía desde el 19% [259] hasta el 90% [261], 91% [199] y 97% [262]. Respecto a la media de CH transfundidos por paciente, existen publicaciones con cifras medias menores a la de nuestra muestra, como: 5 CH [182], 4,24 CH [184], 4 CH [197], 3 CH [241], 2,9 CH [257], 2 CH [218], 1,4 CH [259] y 0,5 CH [161] transfundidos por paciente, y otras con una media de CH transfundida por paciente mayor a la registrada en esta tesis, como: 6 CH [197], 7,2 CH [199], 8,4 CH [263], 8,5 CH [248], 11,5 CH [246], 12,3 CH [162], 16,4 CH [264] y hasta 18,2 CH [200].

Algo más de dos tercios de los pacientes de nuestra muestra, el 68,9%, fueron transfundidos con pPL. Excepto el estudio de Smart et al. [262] con una tasa de pacientes transfundidos con pPL de 71 y 79%, el resto de los estudios consultados muestra una tasa de transfusión de pPL inferior a la de nuestro estudio con cifras del 64% [199], 54,5% [116], 40% [201], 34% [198], 20,7% [241], e incluso del 3,2% [265]. La media de pPL transfundidos fue de 1,15 pPL, superior a la de estudios con una media de 0,2 y 0,4 pPL [161, 162, 182, 257] pero inferior a la de muchos otros con una media

de 1,2, 1,7, 2,9, 3,6, 4,1, 4,6, 5 [161, 182, 184, 199, 248, 257, 259] e incluso 10 y 17 pPL [200, 246].

Respecto a la transfusión de PFC, el 70,2% de nuestros pacientes recibieron PFC, con una media de 2,91 PFC transfundidos. En la literatura encontramos tasas de transfusión inferiores a la nuestra, del 33%, 17% y 8,6% [198, 201, 265], y superiores como 73,7%, 88% y 90% [116, 199, 262]. En lo referente a la media de PFC transfundido, algunos estudios se sitúan en una media inferior a 2 PFC [182, 184, 257, 161], mientras que la mayoría supera los 3 PFC de media transfundidos [256, 197, 199, 164] e incluso, los 10 PFC [248, 266, 246, 162, 200, 201].

Finalmente, el 86,1% de nuestros pacientes requirieron algún cFIB con una media de 5,5 cFIB transfundidos. Sobre la reposición de fibrinógeno y su procedencia, existe una diferencia entre los estudios de origen europeo y los de origen norteamericano, de tal forma que los europeos generalmente utilizan concentrado de fibrinógeno mientras que los norteamericanos usan crioprecipitados, ya que en EE.UU. el concentrado de fibrinógeno no se encuentra aprobado para su comercialización. Nuestra tasa de pacientes que reciben cFIB es la más elevada de la bibliografía consultada, encontrando porcentajes de 73%, 56%, 37%, 30%, 26,3% e incluso 3,1% [201, 241, 246, 262, 265]. Al igual ocurre respecto a la media de cFIB transfundido, encontrando en la literatura cifras medias más bajas como 3,6, 2,5, 1,1, 0,6 y 0,5 cFIB por paciente [182, 184, 218, 257].

Como podemos comprobar la variabilidad acerca de la transfusión de hemoderivados en el TH es enorme. Comparar los requerimientos transfusionales entre diferentes estudios conlleva un error intrínseco y puede resultar un acto desafortunado, por lo que se desaconsejan estas comparaciones [248]. Las diferencias en el empleo de hemoderivados se aprecian no solo entre distintos centros, sino que también pueden llegar a observarse entre distintos profesionales de un mismo centro. Esto es debido a las diferentes prácticas clínicas y diferentes umbrales de transfusión establecidos por cada centro y a la ausencia de protocolos de manejo hemostático que consensuen el trabajo de distintos profesionales.

En el periodo de duración de nuestro estudio, todos los anestesiólogos del equipo de trasplante hepático se rigieron por dos protocolos para la transfusión de hemoderivados: uno basado en las pruebas clásicas de coagulación, y otro, basado en el ROTEM. El seguimiento de un protocolo disminuye la posibilidad de variabilidad interprofesional, sin embargo, no podemos constatar posibles diferencias en la práctica individual de cada uno de los anestesiólogos al no haberse recogido dicha información en este estudio.

En su estudio sobre la variabilidad en la práctica transfusional de las instituciones francesas donde se realiza TH, Ozier et al. [116] encontraron amplias diferencias entre centros no atribuibles a las desigualdades entre pacientes. En su caso, concluyeron que las diferencias entre las distintas tasas de transfusión de CH se debieron a la variabilidad del sangrado intraoperatorio y a los distintos umbrales transfusionales establecidos por cada equipo quirúrgico, mientras que las diferencias en las tasas de transfusión de pPL y PFC se debieron a la disparidad en el manejo de la hemostasia entre centros. En ningún caso encontraron relación entre la transfusión de hemoderivados y aspectos relacionados con el paciente.

Un detalle a tener en cuenta es que muchos autores muestran una disminución de la cantidad de hemoderivados transfundidos con el paso del tiempo. La principal razón con la que explican este hecho es la cada vez mayor experiencia con la que cuenta el equipo trasplantador. No obstante, esta circunstancia suele observarse en los primeros años tras la instauración de un programa de trasplante hepático, para alcanzar después una relativa estabilización en cuanto a la transfusión de hemoderivados se refiere [123, 161, 246]. Nuestro centro ya llevaba 21 años de experiencia en el momento del inicio de la recogida de datos de esta tesis por lo que, en el caso de observar una disminución en la cantidad de hemoderivados transfundidos no sería achacable a la curva de aprendizaje. Este hecho resulta beneficioso para el objetivo de este estudio al evitar así posibles sesgos a la hora de comparar los grupos.

5.4.3. PROBLEMAS DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

Queda constatada la imposibilidad de establecer cuál sería una cifra "normal o aceptable" de hemoderivados utilizados durante un TH. No obstante, la práctica clínica debe ir dirigida a reducir lo máximo posible esta cantidad, independientemente de la cifra de partida de cada centro, ya que ha quedado ampliamente demostrada la relación entre la transfusión de hemoderivados en el perioperatorio y el aumento de la morbimortalidad postoperatoria por medio de un amplio abanico de complicaciones, como: reacciones alérgicas, transmisiones víricas, aloinmunización, infecciones bacterianas y sepsis, enfermedad injerto contra huésped, fallo renal, inmunodepresión, complicaciones pulmonares o gastrointestinales, aumento de estancia en UCI y hospitalaria y un mayor riesgo de reintervención [125, 140, 145, 171, 267–270].

Sin embargo, a pesar de la clara relación entre la transfusión de hemoderivados y la morbimortalidad en el TH, resulta complejo demostrar causalidad en ello. Si los pacientes presentan peores resultados por el hecho de haber recibido más cantidad de hemoderivados o, si los pacientes que de partida se encuentran más graves son los que reciben mayor cantidad de hemoderivados continúa siendo, a día de hoy, una pregunta sin una clara respuesta.

No obstante, un concepto sí que está claro: ningún hemoderivado debería indicarse en base únicamente a un determinado valor de laboratorio. Siempre debemos individualizar en cada contexto la indicación de la transfusión de cualquier hemoderivado, evitando así la administración innecesaria de los mismos, ya que los efectos adversos asociados a la transfusión de CH pueden aparecer incluso con la transfusión de pequeñas cantidades de sangre durante el TH, como uno o dos CH [140, 171, 267].

Los mecanismos de actuación son variados aunque generalmente racionados con la activación de los neutrófilos, los cuales desencadenan una respuesta inflamatoria exagerada con la suelta masiva de citocinas proinflamatorias que desemboca en un grave daño tisular [271, 272]. Este estado proinflamatorio se ha

relacionado con menor supervivencia del injerto y trombosis de la arteria hepática [123, 125, 273, 274]. La mayor demanda de hemoderivados supone un factor de riesgo para la reintervención y el trasplante [145, 275–277]. Todo ello favorece mayor aparición de complicaciones postoperatorias como fallo renal o infecciones que en última instancia prolongan la estancia en UCI y hospitalaria y repercuten en una menor supervivencia del receptor tras el TH [140, 145, 158, 171, 200, 261, 267, 278, 277, 279].

A nivel pulmonar, existe dos entidades directamente relacionadas con la transfusión de hemoderivados: la TACO (sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión) y el TRALI (daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión). De difícil diagnóstico diferencial, la TACO suele presentar un edema pulmonar de tipo hidrostático y estar relacionada con la administración de cualquier hemoderivado, mientras que el TRALI suele acompañarse de un edema proteínico denso y está relacionado con hemoderivados ricos en plasma, fundamentalmente pPL y en menor medida PFC. En ambos casos, la aparición de cualquiera de estas entidades implica una mayor morbimortalidad postrasplante [280–286].

El tiempo que transcurre desde la extracción y procesamiento de la sangre en un programa de donación hasta que es administrada a un paciente se conoce como el tiempo de almacenamiento. Se ha postulado que un tiempo de almacenamiento prolongado disminuye la calidad de los hematíes y plaquetas, favoreciendo las complicaciones relacionadas con su administración. No obstante, a día de hoy la literatura es controvertida en este aspecto, incluso en el escenario del TH. Así, encontramos autores que argumentan una mayor tasa de complicaciones cuando los CH que se transfundieron presentaron un tiempo de almacenamiento prolongado [287], en contraposición a otros autores que no encuentran relación entre el mayor tiempo de almacenamiento y las complicaciones relativas a la transfusión [288]. En nuestro estudio estas posibles diferencias no han podido ser analizadas al no disponer de la información acerca del tiempo de almacenamiento de cada hemoderivado.

Existen dos formatos diferentes a la hora de administrar plaquetas. Los concentrados de plaquetas son obtenidos tras varios procesos de centrifugación de

una muestra de sangre total, dando como resultado un suero rico en plaquetas aunque de escasa cantidad, por lo que se suelen unificar varios de estos sueros (generalmente 5) para dar lugar a un pool de plaquetas listo para ser administrado. Otra forma de aislar las plaquetas para su uso es la aféresis de plaquetas que consiste en hacer pasar la sangre por unas membranas que separan los componente celulares en función del tamaño de sus poros. La principal diferencia entre estos dos formatos de obtención de plaquetas radica en que un pool de plaquetas suele conseguirse a partir de distintos donantes, mientras que en una aféresis todas las plaquetas provienen del mismo donante.

Algunos autores han subrayado la importancia de la procedencia de las plaquetas transfundidas ya que los pool de plaquetas se han relacionado con un grado elevado de aloinmunización y mayores tasas de infección que las aféresis [289, 290]. En nuestro centro, el derivado utilizado para la transfusión de plaquetas fueron los pool de plaquetas. Sin embargo, el verdadero impacto de las posibles diferencias entre los dos formatos de obtención de plaquetas en el escenario específico del TH requiere mayor investigación a día de hoy [123].

Como hemos visto, la trombocitopenia es frecuente en el paciente cirrótico, sin embargo, debido a distintos mecanismos compensadores, estos niveles bajos de plaquetas son suficientes para generar una hemostasia adecuada, en la mayoría de los casos. Por ello, guiar la transfusión de plaquetas únicamente en base al recuento plaquetario puede desembocar en una transfusión innecesaria, con el consiguiente riesgo añadido que ello supone.

Las pruebas viscoelásticas, al valorar la hemostasia en un sentido más amplio que el mero recuento plaquetario, suponen una enorme ventaja como herramienta para evitar administraciones de plaquetas innecesarias [249, 291]. A pesar de que la administración profiláctica de pPL en el paciente cirrótico que va a ser sometido a un procedimiento invasivo constituye una práctica habitual según una encuesta realizada [88], la Asociación Americana de Anestesiología y algunas reuniones de expertos desaconsejan esta práctica [235, 292].

Cualquier intervención hemostática conlleva un riesgo trombótico inherente que debe ser tenido en cuenta a la hora de valorar riesgo/beneficio para el paciente, más aún en el escenario de un TH. Tal y como hemos expuesto anteriormente, la transfusión de CH, pPL y PFC puede contribuir a la formación de trombos vasculares. Queda por determinar si la administración de cFIB también favorece la aparición de episodios trombóticos. Algunos autores observaron un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, trombosis venosa y estenosis de anastomosis vasculares en pacientes con niveles elevados de fibrinógeno plasmático [293–296]. Sin embargo, los valores de fibrinógeno plasmáticos sobre los que se basan estas observaciones rondan los 1.000 mg/dL, cifra muy por superior a la habitualmente presente en los candidatos a TH. Esto se explica porque el fibrinógeno es un reactante de fase aguda que alcanza cifras elevadas en situaciones de enfermedad o inflamación [297]. Por este motivo no podemos establecer una relación causal entre los niveles altos de fibrinógeno y las complicaciones mencionadas.

Por otro lado, la estructura del fibrinógeno parece tener más importancia en los eventos trombóticos que su mera concentración plasmática [296, 298]. Paralelamente, diversos estudios, han demostrado la falta de relación entre el uso de cFIB y la mayor incidencia de eventos trombóticos o mortalidad [299–303]. Igualmente, dos metanálisis llevados a cabo en 2016 y 2018 sobre la seguridad del cFIB, no hallaron diferencias respecto a la incidencia de complicaciones trombóticas o mortalidad entre el grupo de pacientes que recibió cFIB y aquellos que no lo recibieron o se les administró placebo [304, 305]. Reseñar que la mayoría de estos trabajos se han realizado sobre pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

En un programa de farmacovigilancia, que recogió datos acerca de 1.000.000 de gramos de dosis de cFIB administradas durante 22 años en 21 países, solo se documentaron 9 casos de trombosis posiblemente relacionados con el uso de cFIB, 8 en adultos y uno en neonato. De los 9 casos solo uno falleció, el neonato, que presentaba múltiples factores de riesgo trombótico añadidos. Finalmente, los autores concluyeron que el riesgo de eventos trombóticos con el uso de cFIB era extremadamente bajo, con una incidencia estimada de 3,5 eventos por cada 100.000 casos [306].

Respecto a la seguridad del cFIB en el ámbito del TH, la literatura es mucho más escasa que en el campo de la cirugía cardíaca. No obstante, Sabate et al. [307] no encontraron diferencias en la incidencia de trombosis de la arteria hepática con la administración profiláctica de hasta 3,54 cFIB previo al TH. De hecho, el grupo que recibió cFIB presentó menor incidencia de trombosis (2,2%) que el grupo placebo (6,8%), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Kirchner et al. [308] reportaron resultados similares concluyendo tras su estudio en 266 TH que la administración de cFIB no incrementa el riesgo de producir eventos trombóticos o isquémicos tras el TH.

5.4.4. DIFERENCIAS EN LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS ENTRE GRUPOS (SinROTEM vs ROTEM).

VARIABLES PREOPERATORIAS E INTRAOPERATORIAS

En cuanto a las variables preoperatorias e intraoperatorias, ambos grupos fueron comparables en todas las variables, excepto en el caso de la cirrosis por VHB, que fue más frecuente en el grupo ROTEM, y los trasplantes de DAC, que fueron más frecuentes en el grupo SinROTEM. No obstante, en el posterior análisis de la transfusión de hemoderivados ni los pacientes con cirrosis por VHB ni los trasplantados de DAC presentaron diferencia alguna en cuanto a mayor necesidad de hemoderivados.

Según el Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada, publicado por la ONT en 2015 [51], el TH de DAC proporciona resultados inferiores a los del TH de DME en cuanto al postoperatorio presentando mayor disfunción y fallo primario del injerto, incidencia de complicaciones renales y biliares y menor supervivencia postrasplante [309–312]. Sin embargo, no está claro si el tipo de donante supone diferencia en las complicaciones durante el trasplante. Hasta el momento de la reperusión, el tipo de donante no afecta al curso del TH. Es a

partir de este momento cuando el hecho de que el hígado proceda de un DME o de un DAC podría influir en el intraoperatorio.

Algunos autores han documentado mayor incidencia y gravedad del síndrome postreperusión (SPR) en los TH de DAC [1, 313, 314]. Su etiología no está bien definida, aunque se han estipulado como principales causas la liberación al torrente sanguíneo de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y radicales libres como consecuencia de la isquemia fría y la acidosis [315]. Citocinas, hipotermia, acidosis pueden alterar la agregación plaquetaria, agravar la fibrinólisis y empeorar la hemostasia tras la reperusión relacionándose con un mayor consumo de hemoderivados [312, 313, 316, 317]. Por el contrario, Chadha et al. [318] no hallaron diferencias en cuanto a la incidencia del SPR al comparar trasplantes de DME con DAC en su reciente trabajo sobre 470 pacientes trasplantados. No obstante, estos autores sí documentaron un mayor uso de hemoderivados totales en el grupo DAC frente al grupo DME. Aunque tras un análisis detallado de sus resultados podemos observar que las diferencias en la transfusión de hemoderivados tras la reperusión solo se observan en la cantidad de PFC y crioprecipitados, que fueron más elevadas en el grupo DAC que en el grupo DME (4,2 vs 3,7 y 1,1 vs 0,8, respectivamente), mientras que las necesidades de CH y pPL no presentaron diferencias significativas tras la reperusión (4,6 vs 4,3 y 1,6 vs 1,4, respectivamente). En la línea de estos resultados, Pan et al. [314] no hallaron diferencias en cuanto a la transfusión de CH y PFC cuando compararon TH de DME con DAC.

TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

El grupo ROTEM presentó una media de transfusión de CH, pPL y PFC significativamente menor comparado con el grupo SinROTEM (4,34 vs 5,46 CH, 0,90 vs 1,25 pPL y 2,49 vs 3,00 PFC). Al contrario que en el caso del cFIB, donde el grupo ROTEM recibió una media mayor de cFIB que el grupo SinROTEM (6,52 vs 3,84 cFIB).

Estos datos son concordantes con la bibliografía publicada donde el uso del ROTEM se asocia a un menor consumo de hemoderivados junto a un aumento en la

administración de derivados del fibrinógeno, ya sea en forma de concentrado de fibrinógeno o crioprecipitados [184, 201, 319–321].

Roullet et al. [201], realizaron un estudio prospectivo en 60 trasplantes hepáticos (30 manejados ROTEM y 30 sin ROTEM) cuyo objetivo era demostrar que la instauración de un algoritmo para el manejo de la coagulopatía durante el TH daría lugar a una mayor administración de fibrinógeno junto a un menor sangrado y transfusión de hemoderivados. Sus resultados mostraron una mayor transfusión de fibrinógeno en el grupo ROTEM (6 gr frente a 4,5 gr), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, los autores no hallaron diferencias entre grupos respecto a la transfusión de hemoderivados ni a la tasa de pacientes transfundidos. El grupo ROTEM recibió de media 4 CH, 8 PFC y 1 pPL frente a los 5 CH, 4 PFC y 1 pPL del grupo sin ROTEM. Los autores aclaran que estos resultados pueden ser explicados por la baja tasa de transfusión de la que partían y que ya de por sí resulta complicado de rebajar, incluso con la instauración del ROTEM. Con unas cifras similares en cuanto a la cantidad de CH transfusión y contrariamente a los resultados reportados por Roullet et al., nuestro estudio sí ha evidenciado la eficacia del uso del ROTEM en la reducción de la cantidad de hemoderivados transfundidos.

En 2011, una revisión de la Cochrane, que incluyó 33 ensayos y 1913 pacientes, fue llevada a cabo para tratar de dilucidar la eficacia de diferentes métodos para reducir la pérdida de sangre y la necesidad de transfusión en el ámbito del TH [322]. Los estudios que evaluaron la eficacia de las pruebas viscoelásticas incluyeron la tromboelastografía pero no la tromboelastometría. Los autores no observaron diferencias en cuanto a la transfusión media de hemoderivados entre los grupos TEG vs control. A pesar de ello, en sus conclusiones los autores exponen que la TEG puede reducir potencialmente la pérdida de sangre y la necesidad de transfusión, aunque la confianza de esta conclusión es baja ante los sesgos y errores aleatorios encontrados en los estudios incluidos.

Más tarde en una nueva revisión sistemática de la Cochrane llevada a cabo en 2016 sobre 17 ensayos controlados randomizados, la mayoría de ellos en cirugía cardíaca, determinó que el manejo del sangrado mediante las pruebas viscoelásticas

(TEG o ROTEM) supuso una reducción de la mortalidad del 7,4% al 3,9% (RR 0,52; IC95% 0,28-0,95) [323]. Asimismo, el uso de estas pruebas implicó una disminución de la tasa de pacientes que recibieron CH (RR 0,86; IC95% 0,79-0,94), plaquetas (RR 0,73; IC95% 0,60-0,88) y PFC (RR 0,57; IC95% 0,33-0,96).

Smart et al. [262], compararon las necesidades de hemoderivados en los trasplantes hepáticos cuyo manejo transfusional se realizó en base al ROTEM frente a los de los trasplantes cuyo manejo se hizo en base a las pruebas clásicas de coagulación. Sus resultados mostraron una menor pérdida de sangre en el grupo ROTEM (2L vs 3L), una menor transfusión de PFC (4 PFC vs 6,5 PFC) y un mayor porcentaje de pacientes que recibieron crioprecipitados (73% vs 56%) comparados con el grupo manejado mediante las pruebas clásicas de coagulación. A pesar del menor sangrado en el grupo ROTEM, no hubo diferencias entre grupos en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron CH y pPL y a la cantidad recibida de ambos. El total de hemoderivados administrados en cada grupo tampoco presentó diferencias entre grupos.

Resultados similares fueron reportados por Nascimento et al. [324] en su estudio sobre 153 TH, donde hallaron una disminución en el porcentaje de pacientes que recibieron PFC junto a un aumento en la cantidad de cFIB y crioprecipitados usados en el grupo en el que se aplicó un protocolo basado en el ROTEM frente al grupo de pacientes que fue manejado según las pruebas clásicas de coagulación. A pesar de la disminución en el porcentaje de pacientes que recibieron PFC, la cantidad de PFC administrada fue similar en ambos grupos. Igualmente, el porcentaje de pacientes que recibieron CH y pPL y la cantidad administrada de ambos no supusieron diferencias entre grupos.

Podríamos pensar que el uso del ROTEM no supuso una ventaja en la reducción de la transfusión de hemoderivados, sin embargo, en la comparación entre grupos llama la atención que el grupo ROTEM presentó una mayor incidencia de retrasplante (9,8% vs 1,4%). Esto podría añadir un extra de complejidad sobre los pacientes de dicho grupo y una mayor probabilidad de sangrado. Podríamos pensar que el ROTEM contribuyó a un mejor manejo de los pacientes con mayor potencial de sangrado.

Nuestra muestra no mostró diferencias en cuanto a la tasa de retrasplante entre grupo ROTEM y SinROTEM, evitando este posible sesgo a la hora de la comparación de grupos.

En nuestro estudio cuando se realiza la comparación entre grupos respecto al porcentaje de pacientes que recibieron un determinado número de hemoderivados arroja diferencias en cuanto a la transfusión de CH y cFIB. En el caso de los CH, el porcentaje de pacientes que recibió más de 2, 4 y 6 CH fue significativamente mayor en el grupo SinROTEM que en el grupo ROTEM (87% vs 68% para > 2 CH, 59% vs 36% para > 4 CH y 27% vs 19% para > 6 CH). Este dato es de gran relevancia ya que la transfusión de CH se relaciona con multitud de complicaciones postoperatorias en el TH. Así, la transfusión de > 2 CH se ha relacionado con mayor incidencia de infecciones y estancia hospitalaria [140, 325], > 4 CH con mayor mortalidad al año [171] y > 6 CH con mayor índice de reintervenciones, estancia en UCI y mortalidad a los tres años [140, 276].

En nuestra muestra se observa que el uso del ROTEM disminuye la cantidad media de CH, pPL y PFC transfundidos y, en caso de recibir algún CH, hay un mayor porcentaje de pacientes que reciben menores cantidades de CH por el uso del ROTEM. De forma contraria ocurre para el cFIB, ya que el porcentaje de pacientes del grupo ROTEM que recibieron más de 2, 4 y 6 cFIB fue significativamente mayor que el de pacientes del grupo SinROTEM (82% vs 66% para > 2 cFIB, 69% vs 35% para > 4 cFIB y 52% vs 14% para > 6 cFIB). No se encontraron diferencias entre grupos respecto a los porcentajes de pacientes por número de pPL y PFC transfundidos. A pesar de que el ROTEM disminuye la cantidad de pPL y PFC administrados, en el caso de indicarse una transfusión, ambos grupos reciben las mismas cantidades de pPL y PFC con la misma frecuencia.

Las ventajas de la incorporación de las pruebas viscoelásticas al manejo de pacientes con sangrado y alteraciones de la coagulación quedan demostradas ampliamente en la literatura. Estas pruebas han demostrado su eficacia en distintos campos, como pacientes politraumatizados, cirugía cardíaca y hemorragia obstétrica.

Las pruebas viscoelásticas se incluyen como parte importante dentro de los programas de manejo del sangrado. Estos programas reúnen medidas destinadas a reducir el consumo de hemoderivados en el perioperatorio y engloban diversas actuaciones multidisciplinares pre, intra y postoperatorias, constituyendo el uso de pruebas viscoelásticas una parte importante. En dos grandes estudios, los cuales acumularon más de 700.000 pacientes, se revisó la eficacia de la instauración de estos programas de manejo de sangrado. En 2016, Meybohm et al. [326] en su muestra de 129.719 pacientes mostraron una reducción significativa de los pacientes que recibieron CH (17,2% vs 15,2%) y de la cantidad de CH transfundidos por paciente (1,2 vs 1,0). Al año siguiente, Leahy et al. [327] revisaron 605.046 pacientes y reportaron una disminución de la transfusión total de CH, pPL y PFC del 41%, junto a un aumento del porcentaje de pacientes que recibieron únicamente un CH del 33,3% al 63,7%. Además, observaron una reducción de las complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y mortalidad, junto a un ahorro de los costes totales.

Görlinger et al. [328] analizaron la eficacia de protocolos para el manejo de la hemostasia basados en el ROTEM tras 9 años de su instauración (2001-2010). Su estudio incorporó tres hospitales diferentes y abarcó pacientes de distintos escenarios, como cirugía traumatológica, cirugía cardiovascular, cirugía de trasplantes de órganos y pacientes críticos. Sus resultados mostraron una reducción en la transfusión de CH (42%, 26% y 62%), de pPL (72%, 39% y 21% y) y de PFC (94%, 88% y 93%), según cada hospital. Uno de estos hospitales (University Hospital Essen, Alemania) recogió los datos acerca de los trasplantes hepáticos, mostrando una reducción del 95% en la transfusión de PFC. La disminución en el uso de hemoderivados supuso un ahorro en los costes totales del procedimiento a pesar del aumento en el uso de fármacos hemostáticos como concentrado de fibrinógeno y concentrado de complejo protrombínico.

Leon-Justel et al. [182] consiguieron incrementar de un 5% a un 24% la tasa de pacientes sometidos a TH que no recibieron transfusión sanguínea durante la cirugía mediante la implantación de un protocolo de manejo de la coagulopatía basado en el uso del ROTEM. De la misma manera, documentaron una reducción en la transfusión de CH (5,3 a 2,8), pPL (2,9 a 0,4) y PFC (3,1 a 0,4) tras la implantación de protocolos de

manejo de la coagulación basados en el ROTEM. Asimismo, los autores refirieron menores tasas de reintervención, fallo renal y estancia hospitalaria en el grupo de intervención.

Zamper et al. [329] consiguieron reducir el porcentaje total de pacientes transfundidos (58,4% vs 37%) y la tasa de pacientes que recibieron CH (52,8% vs 31,1%) y PFC (28,1% vs 6,7%) tras la implementación de un protocolo basado en el ROTEM. El porcentaje de pacientes que recibieron pPL o crioprecipitados no mostró diferencias entre grupos. El concentrado de fibrinógeno y el concentrado de complejo protrombínico solo fueron indicados a los pacientes del grupo ROTEM. En este estudio, el grupo control (sin ROTEM) mostró mayor incidencia de enfermedad renal crónica y recibió mayor cantidad de fluidos durante la cirugía que el grupo ROTEM. Ambas circunstancias se han relacionado con un mayor sangrado perioperatorio y aumento de las necesidades transfusionales en el TH y podrían suponer un sesgo a la hora de interpretar la eficacia del ROTEM en este estudio. No es posible discernir si la mayor tasa de transfusión del grupo control se debe al hecho de que no usaron el ROTEM o a la presencia de pacientes más deteriorados. Es factible que los resultados de este trabajo se vean influenciados por múltiples variables. Los pacientes del grupo control padecían una situación de más gravedad que pudo favorecer el mayor sangrado, junto a que el uso del ROTEM en el grupo de intervención favoreció la administración de cFIB y CPP de forma precoz y en el momento necesario, mitigando así el deterioro de la coagulación.

Noval-Padillo et al. [263] reportaron una disminución en la transfusión de hemoderivados (53% de CH, 50% de pPL y 65% de PFC) gracias a la incorporación del cFIB para el tratamiento de las alteraciones de la hemostasia en el TH que fue administrado al 45% de los pacientes del grupo de intervención.

Álamo et al. [320] refirieron una disminución en el uso de hemoderivados en el grupo de pacientes que fueron manejados con ROTEM dentro del quirófano durante el TH. En concreto, redujeron la media de CH transfundidos de 5,3 a 3,1, la de pPL de 2,9 a 0,5 y la de PFC de 3,1 a 0,4. Se observó, además, una disminución de las complicaciones quirúrgicas, biliares y del fallo renal postoperatorio, menor disfunción

del injerto y menor tasa de reintervención en el grupo de intervención. Destacar de este estudio que el grupo ROTEM mostró una mayor puntuación MELD que el grupo control, lo que hace pensar en la utilidad del ROTEM en los casos en que los pacientes presentan una mayor gravedad de la enfermedad hepática.

Si observamos la distribución por años y el número de hemoderivados en nuestro estudio, en todos los años, los pacientes del grupo ROTEM recibieron una cantidad menor de CH, PFC y pPL (excepto el año 2017 en el que los pacientes del grupo ROTEM recibieron una cantidad ligeramente superior de pPL). Respecto al cFIB, los pacientes del grupo ROTEM recibieron más cantidad de cFIB que los del grupo SinROTEM en todos los años. Concuere da con los trabajos citados anteriormente.

Según el análisis de la transfusión de hemoderivados por año podemos hacer la siguiente observación. El año en el que las cifras de transfusión de CH, pPL y PFC totales fueron más bajas fue el 2012, año en el que el 100% de los pacientes se manejaron mediante el ROTEM. Por otro lado, el año 2017 fue el año que presentó un mayor porcentaje de pacientes que se manejaron sin ROTEM (78%), coincidiendo con este hecho, fue este año en el que las cifras de CH totales transfundidos fueros más altas. Ello nos deja ver la importancia de disponer del ROTEM para el manejo de la hemostasia del paciente durante el TH y como, en las ocasiones en las que su disponibilidad no es posible, esta ausencia influye en la necesidad de hemoderivados.

Desde la incorporación de la tromboelastometría como herramienta para el manejo de la hemostasia en nuestro centro, gran parte de los TH han sido realizados siguiendo dicha monitorización. De alguna manera, el cambio de hábitos en el manejo clínico de la hemostasia asociado al uso del ROTEM podría haberse extendido a la forma en que son tratados todos los pacientes, incluso aquellos en los que el ROTEM no está disponible. Podrían haberse instaurado ciertas costumbres en el tratamiento hemostático derivadas del uso del ROTEM. En tal caso, aunque dicho supuesto sería muy difícil de verificar, las diferencias en la transfusión de hemoderivados observadas en el grupo ROTEM en esta tesis cobrarían mayor relevancia.

Por último y sin entrar mucho en detalle, ya que en nuestro estudio no hemos recogido costes, algunos autores han dado un paso más y demostrado no solo un ahorro en el uso de hemoderivados gracias al ROTEM, si no también un ahorro en los costes totales. Así, Spalding et al. [330] analizaron 1422 pacientes sometidos a cirugía cardiaca, 693 de ellos sometidos a cirugía tras la instauración de un protocolo basado en el ROTEM. La instauración de este protocolo supuso la reducción del 25% de la transfusión de CH y el 50% de la de plaquetas, incrementó el uso de concentrado de fibrinógeno en un 200%, sin modificar la transfusión de PFC. Referente a los costes, los pacientes que se manejaron con ROTEM presentaron un ahorro del 32% de gasto en hemoderivados y del 50% de gasto en factores de coagulación, suponiendo un ahorro total de los costes del 44%. Görlinger et al. [328] demostraron un ahorro del 36% del coste total cuando los pacientes sometidos a cirugía de trasplante de órganos fueron manejados mediante protocolos basados en ROTEM. Así mismo, Smart et al. [262] realizaron un estudio sobre coste-efectividad en el TH comparando las pruebas clásicas de la coagulación con el ROTEM. Observaron un ahorro en el gasto de hemoderivados, pasando de 127.814,77 \$ en el grupo de las pruebas clásicas de la coagulación a 113.142,89 \$ en el grupo ROTEM, lo que implica una reducción del 11,5% del coste en el uso de hemoderivados.

Muchos estudios sobre el ahorro de costes con el uso del ROTEM se centran en el ahorro de costes durante el intraoperatorio, generalmente calculando la diferencia entre el ahorro en hemoderivados (CH, PFC y pPL) y el gasto en hemostáticos (cFIB y CCP) más el coste de los reactivos del ROTEM. Sin embargo, pocos son los trabajos publicados que contemplan más allá del acto quirúrgico. En este sentido, el reciente trabajo de Leon-Justel et al. [182] pretende responder a esta cuestión. Los autores analizaron la relación coste-efectividad del ROTEM en 336 TH realizados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) incluyendo el supuesto beneficio sobre las complicaciones postoperatorias atribuido al ROTEM. Previamente, definieron el coste de cada intervención, quedando de la siguiente manera: pruebas clásicas de coagulación 26,31 €, test ROTEM 130,95 €, CH 142,98 €, pPL 300,12 €, PFC 63,19 €, día de estancia en UCI 1.687,37 €, día de estancia hospitalaria 848,32 €, reintervención 13.711,80 € y retrasplante 74.101,51 €. Tras el análisis de los datos los autores

concluyeron que el uso del ROTEM supuso un ahorro de 85.874,10 € por paciente trasplantado (73.038,80 € vs 158.912,90 €) lo que representa un ahorro del 54% de los costes totales. Los autores van más allá y extrapolan sus resultados al resto del país. Así, según sus estimaciones, el ahorro a nivel nacional podría llegar a los 10.054.325 € en el mejor escenario en donde el 100% de los TH se manejaran mediante el ROTEM.

Y si nos preguntamos porqué ROTEM es mejor que las pruebas clásicas de la coagulación, son muchas las explicaciones por las que el su uso supera en manejo de la hemostasia en pacientes complejos a las pruebas clásicas, como es el trasplante hepático, siendo capaz de reducir la cantidad de hemoderivados transfundidos, las complicaciones postoperatorias y los costes del TH, y suponiendo, en definitiva, una mejora en los resultados finales.

La principal de ellas es que las pruebas clásicas de coagulación no fueron diseñadas para hacer una valoración global de la hemostasia, sino que examinan únicamente un determinado grupo de factores procoagulantes. Así, el TP valora exclusivamente los factores de la vía extrínseca vitamina k dependientes (II, III, IV, V, VII y X) al igual que el TTPa los de la vía intrínseca (II, IV, V, VIII, IX, X, XI y XII), dejando de lado al resto de factores y elementos sanguíneos que intervienen en la coagulación. Ninguna de estas pruebas ofrece información sobre el estado de los factores anticoagulantes cuya disminución en el hepatópata puede llegar a compensar la alteración de los factores procoagulantes [88, 331, 332]. Además, al basarse en muestras de plasma sanguíneo centrifugado las pruebas clásicas no tienen en cuenta la contribución a la coagulación de elementos celulares sanguíneos como plaquetas y hematíes. Por el contrario, las pruebas viscoelásticas, como el ROTEM, analizan una muestra de sangre completa en la que todos los elementos de la coagulación (factores pro y anticoagulantes, plaquetas y hematíes) interactúan lo más parecido a la hemostasia que ocurre in vivo, siendo capaces de ofrecer resultados más fiables y veraces [333–335]. Las pruebas clásicas no solo han demostrado ser ineficaces para predecir el sangrado durante el TH, sino que tampoco resultan de utilidad para multitud de intervenciones que se realice sobre un paciente hepatópata, tales como procedimientos percutáneos o laparoscópicos, biopsias hepáticas o renales,

paracentesis o toracocentesis, extracciones dentales, cateterización de vías centrales yugulares o cateterismo coronario [336–344].

El fibrinógeno constituye uno de los elementos fundamentales de la hemostasia y el primero en descender por debajo del nivel crítico en caso de sangrado [345]. De ahí la importancia de una correcta y rápida evaluación de sus niveles y funcionalidad para poder administrar un tratamiento eficaz. El paciente cirrótico suele presentar dos alteraciones relacionadas con el fibrinógeno: por un lado, es frecuente la presencia de niveles bajos de fibrinógeno (hipofibrinogenemia) sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad, y por otro, este fibrinógeno acostumbra a presentar una capacidad funcional alterada (disfibrinogenemia). Aunque niveles bajos de fibrinógeno se han relacionado con mayor riesgo de sangrado en distintos escenarios, como pacientes politraumatizados [346], cirugía cardíaca [347] y hemorragia postparto [348], resultados muy dispares se han observado en el ámbito del TH donde la hipofibrinogenemia no necesariamente es un factor de riesgo de sangrado.

En este contexto cobra relevancia el hecho de poder discernir si el fibrinógeno posee su funcionalidad alterada, información que nos brindarán las pruebas funcionales. Además, en el trascurso del TH, y más concretamente tras la reperusión del órgano, la suelta masiva de moléculas proteolíticas, radicales libres y t-PA producidos durante la isquemia del órgano contribuyen a alterar todavía más la estructura del fibrinógeno [349, 350]. Todo ello contribuye a la alteración de la capacidad hemostática del fibrinógeno por lo que resulta crucial disponer de un método capaz de ofrecer información sobre la funcionalidad del mismo. Los métodos cuantitativos de medida del fibrinógeno plasmático, como el método de Clauss, no son capaces de reconocer esta disfunción, siendo superados por las pruebas viscoelásticas en este aspecto [351–353]. La administración de cFIB parece ser más efectiva cuando se realiza en aquellos casos en los que existe alteración de la hemostasia y disfibrinogenemia documentada que en los casos en los que se realiza como tratamiento preventivo de valores disminuidos [307, 354, 355]. La suplementación con cFIB, incluso en pequeñas cantidades, mejora la calidad del coágulo de fibrina, particularmente después de la reperusión, momento en el que un gran número de circunstancias favorecen la alteración del fibrinógeno [66, 354].

Se necesitan estudios que definan las verdaderas propiedades del nuevo coágulo formado por combinación de fibrinógeno disfuncionante endógeno y fibrinógeno normofuncionante exógeno, aunque los resultados en el contexto del TH han sido favorables hasta la fecha [95]. La reposición temprana con cFIB basada en las pruebas viscoelásticas ha demostrado disminuir la cantidad de hemoderivados transfundidos en numerosos estudios [319, 328, 329, 356]. En nuestro caso, el grupo ROTEM recibió una cantidad significativamente mayor de cFIB (6,52 vs 3,48) que el grupo SinROTEM, hecho que explicaría el ahorro final de hemoderivados en el grupo ROTEM.

Al igual que ocurre con el fibrinógeno, los pacientes hepatópatas pueden presentar alteración de la función plaquetaria, al margen la cifra en el recuento plaquetario [83, 88, 357, 358]. La información sobre cómo de funcionales son las plaquetas no se obtiene del mero recuento plaquetario. Como herramienta mejorada disponemos del ROTEM, capaz de ofrecer información más completa sobre la verdadera capacidad de formar coágulo de las plaquetas. Varios autores coinciden en la importancia de guiar la transfusión de plaquetas durante el TH mediante la tromboelastometría para así conseguir reducir la transfusión innecesaria de plaquetas en la que se podría incurrir con el guiado exclusivo del recuento plaquetario [122, 125, 359].

Por último, existe un valor añadido al ROTEM que no posee el método de Clauss y es la rapidez con la que obtenemos resultados con los que ser capaces de ofrecer un tratamiento dirigido. Los tiempos que transcurren desde la extracción de la muestra hasta que los resultados llegan al anestesiólogo rondan los 30-60 minutos en el mejor de los casos, habiéndose documentado tiempos de hasta 88 minutos de media [155, 360, 361]. Por el contrario, en el caso del ROTEM, el tiempo de espera desde la extracción de la muestra hasta que se obtiene la primera medida fiable con la que poder tomar una decisión terapéutica no supera los 5 minutos en el caso del CT, o los 10 minutos en el caso de la amplitud A5 [362].

Todas estas ventajas de las técnicas viscoelásticas frente a las pruebas clásicas de coagulación las convierten en una herramienta provechosa para el manejo de la hemostasia en el paciente cirrótico.

Finalmente, según nuestros resultados y la bibliografía consultada, disponemos de la suficiente evidencia para concluir que, hasta la fecha, las pruebas viscoelásticas de la coagulación han demostrado ser una herramienta ventajosa en el manejo de la coagulopatía y como guía transfusional en el paciente con enfermedad hepática sometido a trasplante, consiguiendo reducir la administración de hemoderivados y mejorando los resultados postrasplante.

5.4.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.

Resulta sumamente complejo determinar qué factores perioperatorios influyen en el sangrado y la transfusión de hemoderivados durante el TH debido a la enorme diversidad de factores capaces de influir en el resultado final y a la gran heterogenicidad de los resultados mostrados en la literatura. Entre la multitud de factores que pueden influir en el sangrado y transfusión durante el TH podemos encontrar: diferencias demográficas, hipertensión y trombosis portal, cirugía abdominal previa, duración del procedimiento, experiencia del equipo trasplantador, severidad de la enfermedad hepática, tiempo de isquemia, estado del órgano del donante (grado de esteatosis, edad del donante, tipo de donante), hemoglobina y plaquetas previas al TH, fibrinógeno basal, grado de fibrinólisis durante el procedimiento, sustancias "heparin-like" liberadas tras la reperusión del injerto y factores contribuyentes como hemodilución, hipotermia o hipocalcemia, entre otros.

5.4.3.1. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS.

En nuestro trabajo, la edad se relacionó significativamente con la necesidad de CH, presentando los pacientes que recibieron algún CH una media de edad superior a

la de los paciente que no recibieron ningún CH (55,09 vs 51,52 años, respectivamente). Findlay et al. [264] obtuvieron resultados similares relacionando la transfusión de CH no solo con la edad si no también con el sexo masculino, la presencia de encefalopatía (grado 3 y 4), creatinina elevada, bilirrubina elevada, aumento de la presión arterial pulmonar media, aumento del TTPa y disminución de plaquetas. A pesar de dicha relación, los autores concluyeron que ninguna de estas variables preoperatorias fue capaz de predecir la necesidad de CH.

Contrariamente, Mangus et al. [143] hallaron que la edad, entre otras variables preoperatorias, sí podía considerarse como un predictor importante de sangrado y de transfusión de CH. Otros autores no han hallado asociación alguna entre la edad y la necesidad de CH [246, 363]. La mayoría de los trabajos publicados hacen referencia a las posibles relaciones entre la edad y la necesidad de CH, sin aludir a posibles relaciones entre la edad y la transfusión de otros hemoderivados como plaquetas, PFC o cFIB. En la muestra analizada en esta tesis no se encontraron diferencias de edad media entre los grupos que recibieron pPL, PFC y cFIB y los que no los recibieron.

Sobre el sexo, tampoco se ha encontrado relación entre el sexo del receptor y la transfusión de hemoderivados, siguiendo la línea de la mayoría de los estudios publicados [258]. No obstante, Findlay et al. [264] observaron una mayor necesidad de CH en el sexo masculino.

Finalmente, la bibliografía sobre la influencia del IMC en los resultados del TH se centra, generalmente, en las complicaciones postoperatorias. Así, un IMC elevado se ha relacionado con complicaciones infecciosas y pulmonares, eventos cardiovasculares y mayor estancia hospitalaria y en UCI, aunque con supervivencia a largo plazo similar a los pacientes no obesos [364–368]. En lo referente a la transfusión de hemoderivados y su relación con el IMC la bibliografía es escasa y dispar. Por un lado, Nair et al. [365] observaron como el grupo de pacientes no obesos recibió una media de CH mayor que el grupo de obesos y con obesidad severa (15,7 CH vs 13,68 CH vs 11,6 CH, respectivamente). Por el contrario, LaMattina et al. [366] hallaron una mayor necesidad de hemoderivados en los pacientes con un IMC elevado. En nuestro

caso, no hallamos relación entre IMC y la mayor necesidad de ningún tipo de hemoderivado.

5.4.3.2. GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA (CTP Y MELD).

Otro aspecto que podría influir en la necesidad de hemoderivados es el grado de afectación de la enfermedad hepática, referido como la puntuación CTP y MELD, en el momento del trasplante. Ambas puntuaciones son excelentes herramientas para estratificar la gravedad de la enfermedad hepática y predecir la mortalidad en lista de espera, priorizando así los pacientes candidatos a TH [40, 369–375]. Sin embargo, no resultan herramientas igualmente potentes a la hora de predecir el sangrado y las necesidades transfusionales durante el TH. Aunque CTP y MELD han fallado a la hora de consagrarse como predictores de sangrado durante el TH [376, 116, 377, 259], muchos otros autores han documentado asociación entre estas variables y un mayor requerimiento transfusional durante el TH [116, 256, 378]. Frasco et al. [257], identificaron la puntuación MELD y el fibrinógeno plasmático como predictores independientes de transfusión durante el trasplante, encontrando que cada incremento de 3 puntos en la puntuación MELD se asoció con la transfusión adicional de un CH. Mangus et al. [143], en su estudio sobre 526 TH hallaron que edad, puntuación MELD, hemoglobina preoperatoria, fibrinógeno basal y duración de la intervención podían considerarse predictores de sangrado. En la misma línea, De Santis et al. [258] observaron que los pacientes con una puntuación CTP grado B y C recibieron más CH que los pacientes con CTP grado A (27 CH vs 11,5 CH). Sin embargo, en el caso del MELD estos autores no hallaron relación con transfusión de CH.

En la muestra de nuestro estudio, todos los pacientes que recibieron CH, pPL y PFC presentaron una puntuación MELD significativamente mayor que los que no fueron transfundidos. Y solo en el caso de la transfusión de PFC hubo diferencias significativas respecto a la puntuación CTP entre pacientes que recibieron PFC y los que no.

5.4.3.3. ETIOLOGÍA Y TIPO DE TRASPLANTE.

Tras el análisis de nuestros datos se observó que ninguna de las posibles etiologías que indicaron el TH se relacionó con la transfusión de hemoderivados, excepto la cirrosis VHC que se relacionó con la necesidad de pPL. De este modo, los pacientes que presentaron cirrosis VHC mostraron una mayor tasa de transfusión de pPL que los pacientes sin cirrosis VHC. Resultados opuestos a los obtenidos por De Santis et al. [258], los cuales no encontraron diferencias en la transfusión de hemoderivados entre el grupo de pacientes con cirrosis VHC y el grupo sin cirrosis VHC.

La información disponible en la bibliografía es escasa a la hora de evaluar si un tipo concreto de etiología conlleva una mayor necesidad de hemoderivados. Algunos grupos de etiologías han sido relacionados con mayor necesidad transfusional, como la cirrosis etanólica o las cirrosis víricas frente a las cirrosis de origen biliar, como cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante. En nuestra muestra únicamente los pacientes con cirrosis VHC requirieron mayor cantidad de plaquetas.

El trasplante hepato-renal (THR) no implicó diferencias respecto a la necesidad de hemoderivados en nuestro estudio. Este hecho contrasta con creencia de que la afectación renal en el paciente cirrótico altera aún más la coagulopatía, agravando de la enfermedad y empeorando el pronóstico. La uremia se ha relacionado con defectos en la agregación plaquetaria y déficit de FvW, alteraciones que se añaden a las ya presentes en la enfermedad hepática crónica [233]. En el contexto del trasplante hepático, la presencia de disfunción renal se ha asociado a aumento de las complicaciones perioperatorias y mortalidad postrasplante [379–382] sin que exista evidencia de encontrada acerca de la relación con la transfusión de hemoderivados. La aparición de insuficiencia renal en los pacientes cirróticos descompensados aumenta el riesgo de sangrado por alteración del delicado balance hemostático en estos pacientes [383]. No obstante, esta relación no ha sido observada en el ámbito del TH.

Los pacientes que fueron retrasplantados en nuestro estudio requirieron, en todos los casos, de transfusión de CH. Estos resultados concuerdan con los de otros autores que establecen una asociación entre el retrasplante y una mayor necesidad de

transfusión de sangre [199, 264]. El retrasplante no supuso diferencias entre los pacientes que recibieron los otros hemoderivados como pPL, PFC y cFIB.

Por último, los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes que recibieron un hígado procedente de un donante en asistolia controlada (DAC) no mostraron diferencias en cuanto a la transfusión de ningún hemoderivado respecto a los pacientes que recibieron un hígado de donante en muerte encefálica (DME). A pesar de que el grupo SinROTEM presentase un mayor porcentaje de trasplantes de DAC respecto al grupo ROTEM, en ningún caso el tipo de donante se asoció a diferencias en las cantidades de hemoderivados transfundidos en nuestro estudio.

5.4.3.4. VARIABLES HEMOGLOBINA, PLAQUETAS Y FIBRINÓGENO.

HEMOGLOBINA.

En la muestra de nuestro estudio, los pacientes que fueron transfundidos con CH presentaron en cada una de las fases del TH una hemoglobina significativamente menor que la de los pacientes que no requirieron de ningún CH. Igualmente, los pacientes a los que se les transfundió algún pPL o PFC también presentaron valores de hemoglobina significativamente más bajos que los que no requirieron ni pPL ni PFC en las tres fases del trasplante. Resultados similares fueron obtenidos por De Santis et al. [258], quienes hallaron que los pacientes sometidos a TH que presentaron unos valores de Hb < 10 gr/dL recibieron una cantidad significativamente mayor de CH, pPL y PFC que los pacientes que tenían una Hb \geq 10 gr/dL (12,5 vs 8 CH, 10 vs 6 pPL y 15 vs 11 PFC), considerando el valor de hemoglobina previo al trasplante un importante predictor de requerimientos transfusionales. Igualmente, Mangus et al. [266] reconocen los niveles de hemoglobina previos al TH como un indicador de la necesidad de transfusión de CH. No sorprende este resultado ya que, como sería de esperar, se transfunden más CH a aquellos pacientes que presentan valores de hemoglobina más bajos, ya sea al inicio o durante el desarrollo del TH.

Sin embargo, existen en la literatura estudios en los que esta asociación no se ha podido constatar. Esto explicaría la enorme complejidad que rodea al manejo

hemostático en el trasplante hepático y como son multitud los factores que influyen en el sangrado y la necesidad final de hemoderivados, más allá de los valores de hemoglobina. Por otro lado, valores bajos de hemoglobina no solo pueden conllevar a mayor transfusión de CH si no también implicar mayores requerimientos de pPL y PFC ya que la anemia repercute de forma directa sobre la hemostasia. Esto es debido a la redistribución que sufren las células en el flujo sanguíneo o reología. Cuanto mayor es la presencia de hematíes en el flujo sanguíneo mayor es la tendencia de estos a distribuirse en el centro del flujo, desplazando a las plaquetas hacia la zona exterior o axial del flujo sanguíneo y favoreciendo así su contacto con el endotelio en caso de daño o lesión. Cuando menor es la cantidad de hematíes menos plaquetas se encuentran circulando en la zona periférica del flujo sanguíneo y menor contacto se produce con el endotelio [384–386]. Además de estos beneficios reológicos, los hematíes son capaces de segregar adenosin difosfato, que resulta un potente estimulante de la agregación plaquetaria [387, 388].

En nuestra muestra no pudo establecerse ninguna relación entre los valores de hemoglobina y la transfusión de cFIB, ya que los pacientes que recibieron cFIB presentaron valores de hemoglobina muy similares a los que no recibieron cFIB. No existen datos en la literatura consultada acerca de este aspecto.

PLAQUETAS.

El nivel de plaquetas se relacionó con la transfusión de cualquier hemoderivado (CH, pPL, PFC y cFIB) en las tres fases del trasplante, con excepción de la transfusión de CH en la fase de disección. De tal manera que los pacientes que recibieron pPL presentaron niveles más bajos de CH, pPL, PFC y cFIB que aquellos que no recibieron pPL. La fase de disección corresponde a un momento muy inicial en el TH como para que los valores de plaquetas puedan influir en la necesidad de CH de forma indirecta por un sangrado importante. Una vez avanzado el TH, valores bajos de plaquetas sí se han visto relacionados con un mayor necesidad de CH, al igual que mayor necesidad del resto de hemoderivados.

El recuento plaquetario al inicio del TH se ha relacionado con la necesidad de transfusión de hemoderivados en varios estudios [246, 363]. De Santis et al. [258] advirtieron que el grupo de pacientes que mostró un recuento plaquetarios < 100.000 U/mm³ recibió una cantidad de CH y PFC significativamente mayor que el grupo con plaquetas ≥ 100.000 U/mm³, aunque estos autores no distinguen entre las diferentes fases del TH. No obstante, es de destacar en este trabajo que no hubo diferencias en la transfusión de plaquetas entre los grupos (< 100.000 U/mm³ y ≥ 100.000 U/mm³), al contrario que en nuestro estudio, donde los pacientes que presentaron valores más bajos de plaquetas requirieron una cantidad significativamente mayor de pPL que los pacientes con valores de plaquetas más altos.

FIBRINÓGENO.

Los pacientes que recibieron pPL, PFC o cFIB presentaron unos niveles de fibrinógeno significativamente más bajos en las tres fases del TH que los pacientes que no necesitaron pPL, PFC o cFIB. Estos niveles de fibrinógeno no se relacionaron con la necesidad de CH. Esta última falta de relación contradice trabajos publicados donde se ha constatado que los valores de fibrinógeno guardan relación con la necesidad de CH. Mangus et al. [266] evidenciaron que los pacientes con menores niveles de fibrinógeno al inicio del TH necesitaron mayor cantidad de CH, de tal manera que aquellos pacientes que presentaron un fibrinógeno < 150 mg/dL, $150-250$ mg/dL o > 250 mg/dL tuvieron una media de CH transfundidos de 6,5 CH, 4,2 CH y 3,8 CH, respectivamente. Mor et al. [363] describen valores de fibrinógeno al inicio del TH significativamente más bajos en aquellos pacientes que recibieron ≥ 10 CH respecto a los pacientes que recibieron < 10 CH (165 mg/dL vs 223 mg/dL).

5.4.3.5. PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.

En nuestro estudio no se encontró relación alguna entre los valores de las pruebas clásicas de coagulación (TP, INR, TTPa y AP) y la necesidad de transfusión de algún tipo de hemoderivado.

Existen pocos trabajos en los que los valores de las pruebas clásicas de coagulación sí se asocian con la necesidad de transfusión durante el TH. De Santis et al. [258] hallaron relación entre el INR y TTPa con la transfusión de hemoderivados. En su estudio, los pacientes que presentaron un INR $\geq 1,5$ recibieron mayor cantidad total de hemoderivados que los que presentaron un INR $< 1,5$, aunque estas diferencias no fueron significativas para el caso aislado de la transfusión de CH. Mor et al. [363] concluyeron tras su estudio de 205 TH que los pacientes que necesitaron ≥ 10 CH presentaron un TP y un TTPa mayor que el de los pacientes que se transfundieron con < 10 CH (TP: 16,5 s vs 14,2 s; TTPs: 44,5 s vs 36,8 s). Dötsch et al. [218] trataron de dilucidar qué variables obtenidas al ingreso en UCI podían predecir en sangrado postoperatorio tras un TH. En su caso, el grupo que recibió ≥ 3 CH en las 48h tras el ingreso presentó una AP menor y un TTPa mayor que el grupo que recibió < 3 CH (36% vs 41% y 75 s vs 53 s, respectivamente).

Con esto, parece lógico pensar que una mayor alteración de la coagulación previa al TH aumentaría el sangrado e implicaría una mayor transfusión de hemoderivados. Previamente, se asumía que la alteración en las pruebas clásicas característica del paciente cirrótico se correlacionaba directamente con un mayor riesgo de sangrado, al implicar un estado de hipocoagulabilidad intrínseco. Actualmente, esta aseveración ha sido desmontada. Si realmente dichas pruebas se correlacionaran con el riesgo de sangrado en el paciente cirrótico, cabría esperar un mayor uso de hemoderivados en aquellos pacientes sometidos a TH que presentasen valores elevados de ambas.

No obstante, la literatura en contra a este pensamiento es abrumadora, quedando demostrada a día de hoy la ausencia de relación entre la alteración de las pruebas clásicas de coagulación con el sangrado y la necesidad transfusión de hemoderivados durante el TH [84, 87, 182, 200, 248, 256, 257, 264, 377, 389]. Y esta discrepancia no es exclusiva del TH. En pacientes cirróticos sometidos a distintos procedimientos invasivos con riesgo de sangrado inherente, como biopsia hepática, paracentesis evacuadora o ligadura de varices esofagogástricas, queda demostrado que la alteración de las pruebas clásicas de coagulación no guarda relación con el sangrado durante el procedimiento [235, 336–338, 390–394].

El principal motivo que explica esta aparente falta de asociación radica en el hecho de que las pruebas clásicas solo reflejan el estado de la fracción procoagulante del plasma, sin tener en cuenta la fracción anticoagulante. La alteración de las pruebas clásicas de coagulación da a entender un estado de hipocoagulabilidad al ignorar el estado de los factores anticoagulantes [235, 395]. Con el manejo de los test adecuados y adaptados a las circunstancias del paciente cirrótico se ha podido observar que pacientes con un TP alargado son capaces de generar la misma o más trombina que sujetos sanos, incluso a pesar de presentar plaquetopenia [119, 122, 187, 339]. También en los casos de fallo hepático agudo, la estabilidad del coágulo ha sido demostrada mediante tromboelastografía a pesar de valores de INR tan prolongados como de hasta 9,6 [396, 397]. En conclusión, a pesar de que TP e INR han demostrado ser buenas herramientas para la categorización de la enfermedad hepática crónica no constituyen un buen predictor de sangrado.

5.4.3.6. TRANSFUSIÓN CRUZADA DE HEMODERIVADOS.

La transfusión de alguno de los hemoderivados (CH, pPL, PFC o cFIB) se relacionó con la transfusión de cualquier otro. Así, los pacientes que recibieron algún CH presentaron tasas de transfusión de pPL, PFC y cFIB significativamente mayores que las de los pacientes que no recibieron ningún CH. Igualmente ocurrió para los pacientes que recibieron pPL, PFC o cFIB.

Previamente, se ha expuesto como la mayor transfusión de PFC implica una mayor necesidad de CH. Massicotte et al. [256] observaron esta asociación cuando en 2005 constataron que la administración de PFC fue uno de los principales factores de riesgo para la transfusión de CH, resultados estos que ratificaron en estudios posteriores [171]. Nascimento et al. [324] también observaron una relación moderada entre la transfusión de PFC y la necesidad de CH.

La asociación entre la administración de PFC y la mayor necesidad de CH ha sido previamente documentada. Pero esta es la primera vez, a nuestro conocimiento, que esta asociación se constata para cada uno del resto de hemoderivados. De tal manera que la administración de cualesquiera de ellos supone una mayor probabilidad

de recibir algún otro tipo. Hecho este que no se ha encontrado en la literatura consultada hasta el momento.

5.4.3.7. VALORES DEL ROTEM.

El ROTEM, y las pruebas viscoelásticas en general, no se diseñaron como herramienta para predecir el sangrado de un paciente, si no como herramienta diagnóstica para conocer la causa del sangrado. A pesar de ello, numerosos estudios han conseguido relacionar los valores del ROTEM con el riesgo de sangrado y la necesidad de hemoderivados durante el TH, constituyéndose esta herramienta como un buen predictor de sangrado. En base al mecanismo de funcionamiento del ROTEM, podemos pensar que cada uno de sus distintos test se relaciona con la necesidad de un hemoderivado en concreto. De este modo, la necesidad de PFC o CCP vendrá determinada por la duración del EXTEM e INTEM CT, la cual pone de manifiesto un posible déficit de los factores de coagulación encargados de iniciar la hemostasia. La suplementación con fibrinógeno, ya sea cFIB o crioprecipitados, viene determinada por la amplitud del FIBTEM (A5, A10, A15 o MCF) cuya disminución pone de manifiesto un déficit en la cantidad de fibrinógeno (hipofibrinogenemia) o deterioro de la funcionalidad del mismo (disfibrinogenemia). Finalmente, la transfusión de pPL viene determinada por la amplitud de EXTEM e INTEM, indicando la necesidad de pPL cuando esta amplitud se encuentra disminuida, en ausencia de deficiencia de fibrinógeno. Para el caso de la transfusión de CH el ROTEM no posee un parámetro específico, aunque algunos trabajos han verificado la amplitud de EXTEM e INTEM como predictores de la necesidad de CH.

En nuestro estudio, gran cantidad de variables del ROTEM se relacionaron con la necesidad de hemoderivados. Al inicio del TH, el grupo de pacientes que necesitó transfusión de pPL presentó unas amplitudes 10-11 mm inferiores en el EXTEM y 8-9 mm inferiores en el INTEM a las del grupo que no recibió pPL, manteniéndose estas diferencias en el transcurso del TH. Así, los pacientes que presentaron unas amplitudes EXTEM A5 cercanas a 30 mm, A10 a 40 mm, A15 a 45 mm y MCF a 48 mm tuvieron mayor probabilidad de recibir pPL que aquellos que presentaron unas amplitudes en torno a 10-11 mm superiores. Umbrales estos superiores a los hallados por Blasi et al.

[241], los cuales demostraron que un EXTEM A10 < 35 mm fue predictor independiente para la transfusión de pPL.

Situación similar es la observada para la transfusión de cFIB, en cuyo caso, los pacientes que recibieron cFIB presentaron unas amplitudes en el FIBTEM 4-5 mm inferiores a los pacientes que no necesitaron cFIB. Pacientes que presentaron amplitudes del FIBTEM alrededor de A5 11 mm, A10 12 mm, A15 12,5 mm y MCF 13 mm tuvieron mayor probabilidad de recibir cFIB que aquellos que presentaron unas amplitudes 4-5 mm superiores.

La transfusión de CH no se relacionó con ninguno de las variables del ROTEM en la fase de disección. Resultado este contrario al observado por Blasi et al. [198] quienes reportaron como un FIBTEM MCF < 10 mm fue predictor de transfusión de CH durante el TH. En la misma línea, Dumitrescu et al. [266] encontraron que el FIBTEM MCF fue el único parámetro que pudo predecir el sangrado durante el TH, mientras que el fibrinógeno plasmático no pudo distinguir pacientes que sangraron de los que no. En su comparación con sujetos sanos constataron que el 80% de los pacientes cirróticos presentaba niveles normales de FIBTEM-MCF (9-25 mm de amplitud) mientras que el 57,5% presentó niveles bajos de fibrinógeno (< 200 mg/dL), manifestando así, la discrepancia entre ambos métodos a la hora de catalogar a un paciente como sano o cirrótico. Fayed et al. [184] demostraron que las variables del ROTEM podían predecir la necesidad de cualquier hemoderivados durante el TH. De todas, el EXTEM MCF e INTEM MCF al inicio del TH fueron los predictores independientes de sangrado y de transfusión de CH más potentes. Ambas variables, también fueron capaces de predecir la necesidad de pPL y de crioprecipitados. De la misma manera, hallaron que un EXTEM CT prolongado junto con un FIBTEM A10 bajo (< 8 mm) son predictores de la necesidad de PFC durante el TH. Según su modelo basado en el ROTEM, los autores fueron capaces de predecir el 83% de la transfusión de PFC, el 63% de CH, el 61% de crioprecipitados y el 44% de plaquetas. Si bien su trabajo se realizó sobre trasplantes hepáticos de donante vivo, a diferencia de nuestro estudio, un metanálisis concluyó que no existen diferencias en la transfusión de CH entre los trasplantes realizados de donante vivo y los de donante fallecido [398]. No obstante, los autores de dicho metanálisis aconsejan cautela a la hora de valorar dicho

resultado por la enorme heterogenicidad y resultados dispares de los estudios incluidos. Por último, en el mismo estudio en el que Dötsch et al. [218] constataron como el EXTEM CT y el TTPa constituían buenos predictores de sangrado postrasplante y de transfusión sanguínea, las amplitudes de EXTEM e INTEM (A10 y MCF) fallaron en este sentido.

En nuestro estudio no se recogieron datos sobre las variables a la llegada a UCI, siendo la información más próxima en el tiempo la recogida en la última fase del TH, la fase neohepática. En este sentido, nuestros datos contrastan con los obtenidos por Dötsch et al. ya que ninguna de las pruebas clásicas de coagulación ni de los valores de EXTEM CT se relacionaron con la transfusión de CH en la fase final del TH. Sin embargo, la amplitud en la fase neohepática de los tres test del ROTEM sí se relacionó con la transfusión de cualquiera de los cuatro hemoderivados. Esta comparación debe realizarse con cautela ya que los datos no fueron extraídos en el mismo momento.

5.5. CORRELACIÓN ENTRE ROTEM Y LAS PRUEBAS CLÁSICAS DE COAGULACIÓN.

Como ya se explicó, la rapidez de las pruebas viscoelásticas es una de sus ventajas frente a las pruebas clásicas de coagulación. La máxima firmeza del coágulo ofrece información sobre la estabilidad del coágulo y esta está disponible alrededor de los 25-30 min tras el inicio de los test. Aunque esta espera representa una ventaja frente a las pruebas clásicas de coagulación, todavía es posible acortar los tiempos de diagnóstico y decisión terapéutica. Numerosos estudios han demostrado una muy buena correlación entre las amplitudes mostradas al inicio de los test (A5, A10 y A15) con la máxima firmeza del coágulo (MCF) lo que permite anticiparse en el diagnóstico y tratamiento dirigido todavía más.

Görlinger et al. [399] analizaron 14.162 test de ROTEM y sus resultados mostraron una correlación muy buena ($r \geq 0,93$) entre las amplitudes A5, A10 y A15 y la MCF de todos los test del ROTEM, manteniéndose estas correlaciones incluso con

valores de MCF inferiores y superiores a la normalidad. Los autores recomendaron el uso rutinario de la amplitud A10 en la toma de decisiones diaria y la amplitud A5 en caso de sangrado importante. Este estudio se llevó a cabo sobre pacientes sometidos a distintos tipos de cirugía, como cirugía abdominal mayor y trasplante hepático, cirugía ortopédica, urológica, ginecológica, hemorragia postparto y neurocirugía. Estos mismos resultados también se han observado en otros escenarios, como cirugía cardíaca y pacientes politraumatizados [400–402].

En el ámbito del TH, Song et al. [403] hallaron igualmente, sobre una muestra de 3446 test ROTEM realizados a pacientes trasplantados de donante vivo, una correlación muy buena entre las amplitudes A5 y A10 y la MCF de EXTEM, INTEM y FIBTEM ($r \geq 0.91$). Recientemente, Hashir et al. [404] han corroborado este mismo nivel de correlación en el caso de trasplantes de donantes fallecidos en su estudio sobre 92 pacientes trasplantados hepáticos ($r \geq 0.97$).

En concordancia con los estudios publicados, el análisis de nuestra muestra ha demostrado una muy buena correlación ($r \geq 0,92$) entre las amplitudes A5, A10 y A15 de la formación del coágulo con la MCF. No obstante, este es la primera vez, que tengamos conocimiento, en la que se analiza la correlación de estas variables durante la evolución del TH en cada una de sus fases, y no en su conjunto como hasta ahora. De esta observación podemos concluir que la correlación sigue siendo muy buena y mantenida entre A5, A10 y A15 con MCF aunque sufre una ligera disminución de la fuerza de correlación entre la fase de disección y la fase neohepática (0,95 vs 0,92 para EXTEM; 0,95 vs 0,95 para INTEM y 0,96 vs 0,93 para FIBTEM en el caso de la amplitud a los 5 min). Aunque estos resultados no supongan un peso importante a la hora de la toma de decisiones clínicas, deben ser tenidos en cuenta para la toma de decisiones precoces (basadas en la amplitud de A5) en momentos finales del TH.

CORRELACION ENTRE ROTEM, PLAQUETAS Y FIBRINOGENO

Multitud de estudios han indagado acerca de la posibilidad de predecir el recuento plaquetario y fibrinógeno plasmático a partir de los valores de los test del

ROTEM. Los objetivos de esta búsqueda son: primero, comprobar si los valores del ROTEM se correlacionan con las plaquetas y el fibrinógeno y segundo, verificar si un determinado valor del ROTEM puede predecir la cantidad de plaquetas y fibrinógeno.

Sobre la correlación entre ROTEM y plaquetas, la mayoría de los estudios han hallado una correlación positiva buena ($r = 0,61 - 0,80$) entre EXTEM e INTEM y el recuento plaquetario [159, 169, 201, 238, 239, 241, 266, 403, 405]. Tan solo el reciente trabajo de Hashir et al. [404] ha reportado una correlación moderada ($r = 0,41 - 0,60$) entre valores de EXTEM A5 y A10 con las plaquetas ($r = 0,57$ y $0,59$, respectivamente). Nuestro estudio mantiene esta tendencia ofreciendo una buena correlación entre los valores de EXTEM e INTEM y las plaquetas, con excepción del INTEM MCF que tuvo una correlación moderada con el recuento plaquetario. Por otro lado, la correlación entre FIBTEM y plaquetas es pobre ($r \leq 0,40$). No sorprende este resultado ya que las plaquetas no influyen en la amplitud del FIBTEM. De hecho, el objetivo de este test es aislar la aportación de las plaquetas a la formación del coágulo mediante la adición de un inhibidor plaquetario (citocalastina-D).

La correlación entre los tres test del ROTEM y el fibrinógeno ha resultado moderada en nuestro análisis. Resultado este algo inferior al observado en la literatura donde las correlaciones que se constatan entre EXTEM e INTEM y fibrinógeno son buenas, al igual que las que se han observado entre FIBTEM y fibrinógeno, las cuales van desde buenas [159, 201, 241, 266, 331, 334, 403, 404] a muy buenas ($r > 0,8$) [169, 238]. Únicamente se ha documentado un estudio donde la correlación entre FIBTEM y fibrinógeno fuera pobre. En él, Mohammed et al. [406] analizaron las diferencias entre las pruebas clásicas de coagulación y el ROTEM de pacientes donantes de hígado, pacientes sanos desde el punto de vista hepático por tanto. Los autores midieron las variables a estudio desde el preoperatorio hasta 30 días posteriores al TH y hallaron una correlación entre FIBTEM y fibrinógeno pobre ($r = 0,35$).

Los trabajos publicados hasta la fecha sobre la correlación entre ROTEM y plaquetas y fibrinógeno no han ofrecido información acerca de las posibles diferencias de esta correlación a lo largo del desarrollo del TH. Según nuestro conocimiento, este es el primer trabajo en el que se distingue cómo afecta el desarrollo del TH en dichas

correlaciones. La fuerza de la correlación entre EXTEM e INTEM y las plaquetas aumenta ligeramente durante el TH, pasando de 0,59 a 0,65 y de 0,52 a 0,60, respectivamente. Contrariamente, la correlación entre los tres test del ROTEM y el fibrinógeno sufre una importante caída desde la fase de disección a la fase neohepática, siendo esta de 0,61 a 0,39 para el EXTEM; de 0,53 a 0,36 para el INTEM; y de 0,63 a 0,34 para el FIBTEM. En los tres casos se pasa de una correlación buena a una pobre.

Llegados a este punto nos surge una pregunta, ¿por qué se produce esta alteración de la correlación durante el trasplante? Aunque quizás, la verdadera cuestión que deberíamos plantearnos es, si debemos esperar que exista correlación entre ambas. La determinación del fibrinógeno plasmático por el método de Clauss y la determinación de la amplitud del coágulo mediante el método FIBTEM no miden lo mismo. El método de Clauss mide la concentración de fibrinógeno en una muestra de plasma sanguíneo. Más concretamente, mide el tiempo que tarda el fibrinógeno en convertirse en fibrina en presencia de una gran cantidad estandarizada de trombina. Esto genera una curva en el tiempo cuya comparación con una curva previamente calibrada resulta en la concentración de fibrinógeno plasmático. Cuanto mayor sea la concentración de fibrinógeno más rápidamente se formará el coágulo de fibrina. Una de las ventajas de este método, también llamado coagulométrico, es su gran sensibilidad a pequeñas cantidades de fibrinógeno ya que la gran cantidad de trombina provocará la conversión de fibrinógeno a fibrina incluso en situaciones de hipofibrinogenemia importantes [407].

La determinación del fibrinógeno por el método FIBTEM difiere del método de Clauss en varios aspectos. El FIBTEM realiza la medición sobre sangre completa en lugar de plasma sanguíneo. Ello impide que se produzcan las interacciones de los elementos celulares sanguíneos y de sus enzimas específicos en la formación del coágulo, ya que se ha demostrado que una hemostasia adecuada no solo necesita de factores de la coagulación y plaquetas, sino que otros componentes celulares como hematíes y células endoteliales intervienen de forma activa en la formación del coágulo [384]. La velocidad de formación del coágulo y las propiedades viscoelásticas

de dicho coágulo difieren si las mediciones se realizan sobre plasma o sobre sangre completa [408–411].

Otro aspecto a tener en cuenta es que el método de Clauss es una medida cuantitativa del fibrinógeno que no ofrece información sobre su funcionalidad. Por el contrario, el FIBTEM aporta información cuantitativa del fibrinógeno plasmático a la vez que cualitativa. Este test ofrece información sobre la capacidad elástica del coágulo de fibrina medida en dinas/cm² que posteriormente son convertidos a milímetros en el TEMgrama. Esto permite que una cantidad de fibrinógeno considerada normal pero disfuncional, o disfibrinogenemia, se vea traducida en una menor amplitud en el FIBTEM, hecho que resulta de suma importancia a la hora de enfrentarse al manejo de la hemostasia en un paciente cirrótico [243, 412]. Kalina et al. [351] compararon el comportamiento de distintas técnicas para la medición del fibrinógeno (FIBTEM MCF, método de Clauss y técnicas inmunológicas) en cuatro escenarios diferentes: plasma sanguíneo normal, plasma pobre en fibrinógeno, sangre completa y muestras de pacientes con disfibrinogenemia. Tras su análisis constataron que el FIBTEM MCF resultó mejor predictor de la respuesta a la administración de fibrinógeno que el método de Clauss y las técnicas inmunológicas en cualquiera de los cuatro escenarios evaluados. En el caso de los pacientes con disfibrinogenemia el FIBTEM MCF demostró mejor correlación con la administración de fibrinógeno que el método de Clauss. Resultados estos en concordancia con los reportados por Trelínski et al. [352] quienes constataron que el FIBTEM MCF resultó una herramienta útil a la hora de discriminar entre hipo y disfibrinogenemia.

Otra de las causas que expliquen el deterioro de la correlación entre FIBTEM y fibrinógeno es el hecho de administrar concentrado de fibrinógeno. El fibrinógeno es una proteína que posee distintas formas de presentación en plasma. La principal forma en la que el fibrinógeno se encuentra en nuestro organismo es una cadena polipeptídica de unos 305 kDa, que representa alrededor del 75% del fibrinógeno plasmático, mientras que el 25% restante está formado por cadenas más ligeras o más pesadas. Según el peso molecular de las distintas cadenas de fibrinógeno, estas se pueden escindir a fibrina a una mayor o menor velocidad [411, 413, 414]. No se conoce la proporción de las diferentes cadenas presentes en los concentrados de

fibrinógeno usados pero se especula que esta proporción pueda ser diferente respecto al fibrinógeno plasmático y ello repercute en a la hora de comprar los resultados de diferentes métodos de medición tras la administración de cFIB [414]. Solomon et al. [411] observaron una disminución de la correlación entre el FIBTEM y fibrinógeno tras la administración de cFIB en una muestra de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Este deterioro de la correlación lo observaron con cada uno de los cuatro métodos que utilizaron para medir el fibrinógeno plasmático, entre ellos el método de Clauss. Así, antes de la administración de cFIB la correlación entre FIBTEM y fibrinógeno fue de $r = 0,82$, pasando a una correlación de $r = 0,33$ tras la administración de cFIB.

La heparina puede artefactar la lectura del método de Clauss, sobretodo de la técnica de lectura mecánica de la curva. En su revisión sobre los diferentes métodos de medición del fibrinógeno, Mackie et al. [415] recomiendan no realizar mediciones mediante el método de Clauss durante las 4 horas siguientes a una dosis terapéutica de heparina y ser cautos a la hora de las interpretaciones hechas a partir de la muestra de una línea arterial heparinizada (en caso necesario valorar el uso de heparinasa en la muestra extraída). No obstante, los mismo autores reconocen la dificultad de implantar esta medida en la práctica clínica diaria. Gertler et al. [416] encontraron que la medición de fibrinógeno, tanto por el método Clauss como por el FIBTEM, ofrecía resultados a la baja en presencia de grandes cantidades de heparina (≥ 6 UI/mL) en muestras sanguíneas de voluntarios sanos. Hasta nuestro conocimiento, los estudios sobre la interferencia de la heparina en la lectura del fibrinógeno plasmático se han realizado, bien sobre muestras de sujetos sanos, o bien de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. No existen referencias en la bibliografía en el campo del TH. No obstante, es conocido como durante el trasplante, y más concretamente tras la reperfusión, se produce un aumento de sustancias "heparin-like" con efecto similar a la heparina, a lo que debemos añadir el posible efecto residual de la heparina que se utiliza en el donante, previamente al clampaje vascular, y en el receptor, en algunas ocasiones durante las suturas vasculares del injerto. El conjunto de sustancias heparinoides, tanto endógenas como exógenas, podrían explicar el empeoramiento de la correlación FIBTEM-fibrinógeno observado en la fase neohepática de nuestro trabajo.

La anemia puede afectar la lectura del FIBTEM, aunque el sentido de esta influencia no está aclarado. Spiezia et al. [408] compararon un grupo de pacientes con anemia sideropénica frente a un grupo control y observaron que el FIBTEM en los pacientes con anemia (Hto 28%) fue significativamente mayor que el del grupo control (Hto 41%), mientras que el potencial generador de trombina fue similar en ambos grupos. Los autores consideran que dicha información debe ser tomada en cuenta a la hora del tratamiento de reposición con derivados del fibrinógeno en los casos de pacientes anémicos. Contrariamente, Ogawa et al. [409] observaron como la correlación entre FIBTEM MCF y fibrinógeno variaba en función del hematocrito. De tal forma que, en pacientes anémicos con hematocritos inferiores al 25% la correlación fue muy alta ($r = 0,88$), pero esta se vio afectada en los pacientes con hematocritos superiores al 30% ($r = 0,67$).

Estos autores concluyen que el FIBTEM es una herramienta útil a la hora de manejar la reposición de fibrinógeno en pacientes anémicos ya que la amplitud del FIBTEM MCF hace referencia a la cantidad total de fibrinógeno de la fracción plasmática de la sangre en relación al hematocrito. Nuestra muestra presentó una menor correlación entre FIBTEM y fibrinógeno conforme transcurrió el TH, coincidiendo con una caída de hemoglobina. No podemos descartar que esta falta de correlación se deba, en parte, a la anemización de los pacientes durante el TH.

El uso de soluciones coloides en la reposición de fluidos durante el trasplante, principalmente hidroxietilalmidón (HEA) y en menor medida albúmina, gelatina y dextrano, puede alterar las mediciones de fibrinógeno realizadas mediante el método óptico de Clauss, sobrestimando los resultados obtenidos [417–419]. Fenger-Eriksen et al. [353] demostraron como la administración de albúmina y de HEA dio lugar a errores en la estimación del fibrinógeno por algunos métodos de medida comparados con la medición inmunológica. En concreto, la técnica óptica de Clauss sobrestimó los valores de fibrinógeno, mientras que la técnica del fibrinógeno funcional de Clauss los infraestimó, ambas de forma significativa. La hemodilución con HEA resultó en una alteración de la funcionalidad del fibrinógeno que los métodos de Clauss no fueron capaces de detectar. Por el contrario, solo la medición del fibrinógeno por FIBTEM fue capaz de revelar la disfibrinogenemia. Los autores concluyen que las mediciones del

fibrinógeno por métodos de Clauss en pacientes con sangrado que hallan recibido coloides deben interpretarse con cautela.

En nuestro centro el coloide utilizado para la reposición de volumen es la albúmina que, sin llegar al grado de afectación de los HEA, también se ha visto relacionada con estos fenómenos. La administración de coloides no solo puede alterar las lecturas del fibrinógeno plasmático sino también las del FIBTEM. Ogawa et al. [420] compararon cómo afectaba la dilución de una muestra de sangre con suero salino 0,9%, albúmina y HEA, constatando como la hemodilución con HEA, y en menor medida con albúmina, produjo una disminución en el FIBTEM mayor a la producida con suero salino, por lo que atribuyeron esta mayor caída del FIBTEM al efecto de los coloides. En este caso, el fibrinógeno por el método de Clauss no fue alterado por la hemodilución con HEA ni albúmina.

La mayoría de estos estudios se han realizado sobre muestras de voluntarios sanos con diluciones del 25% al 75% y muestran los efectos adversos de los coloides con diluciones $\geq 50\%$. Esto supone, para una persona de 80kg, una administración de 2.500 a 4.000 mL de coloide (dilución del 50 y 75%, respectivamente). Estas cantidades de HEA sobrepasan la dosis máxima recomendada de 33 mL/kg, por lo que la aplicabilidad clínica de estos resultados es dudosa. Previamente se llevó a cabo un estudio sobre pacientes sometidos a cirugía ortopédica en el que Mittermayr et al. [421] compararon el efecto sobre el fibrinógeno de la reposición de volumen con gelatina, HEA y cristaloides Ringer lactato y en donde obtuvieron similares resultados pero con las mismas cantidades excesivas de reposición con coloides (3.680 mL de gelatina y 2.663 mL de HEA administrados de media por paciente).

Como se ha expuesto, distintas circunstancias pueden alterar las mediciones del fibrinógeno como presencia de heparina, soluciones coloides y anemia. Acidosis e hipotermia son dos condiciones que alteran la formación de fibrina y favorecen la lisis del coágulo [422] y que no son infrecuentes durante el TH, a pesar de los esfuerzos por evitarlas. Sin embargo, queda por determinar si las determinaciones del FIBTEM o del fibrinógeno de Clauss se afectan en este contexto.

Están disponibles numerosos métodos para la detección del fibrinógeno plasmático pero a día de hoy ninguno de ellos es claramente superior al resto. Numerosas situaciones, tecnológicas o clínicas, pueden alterar la fiabilidad de los resultados obtenidos, como las diferentes sustancias activadores o calibradoras, el tipo de software, el método de lectura e interpretación de la información, presencia de sustancias que alteren el resultado como productos de degradación de la fibrina, coloides o heparinas y la propia variabilidad individual.

En el caso que nos ocupa, FIBTEM y fibrinógeno de Clauss, no podemos afirmar que un método sea más fiable que otro, ya que el hecho de que sus resultados no se correlacionen no implica defecto en ninguno de ellos. Sin embargo, ante la literatura publicada, sí podemos afirmar que el binomio FIBTEM - fibrinógeno de Clauss ofrece una información completa sobre la cantidad y calidad del fibrinógeno, donde las desventajas de un test son suplidos por el otro, permitiendo un diagnóstico y tratamiento dirigido rápido y efectivo en caso de sangrado durante el TH.

Tras revisar la literatura, no existe, a día de hoy, un algoritmo verdaderamente útil y capaz de predecir qué pacientes van a requerir mayor cantidad de hemoderivados durante el TH. Esto se traduce en que cualquier trasplante debe ser tratado como un procedimiento de alto riesgo de sangrado y tener disponible de forma rápida una cantidad suficiente de hemoderivados en caso de necesidad. Esta práctica es adoptada en nuestro centro mediante la reserva previa a cada TH de: 10 CH, 2 pPL y 10 PFC, junto con la disponibilidad de suficiente cFIB en el quirófano. Además de disponer de la rapidez de las pruebas viscoelásticas es una de sus ventajas frente a las pruebas clásicas de coagulación. Estas pruebas han demostrado en nuestro estudio ser una herramienta ventajosa en el manejo de la coagulopatía y sirven de guía transfusional en el paciente con enfermedad hepática sometido a trasplante, consiguiendo reducir la administración de hemoderivados y mejorando los resultados postrasplante.

6. CONCLUSIONES.

- 1 La implementación de la tromboelastometría rotacional (ROTEM) permite un diagnóstico precoz y tratamiento dirigido de las alteraciones de la hemostasia disminuyendo la necesidad de concentrados de hematíes, pool de plaquetas y plasma fresco congelado en los pacientes sometidos a trasplante hepático.
- 2 La correlación entre los valores iniciales y finales de los tres test del ROTEM es muy buena ($r \geq 0,92$), manteniéndose durante las tres fases del trasplante. Ello posibilita un diagnóstico y tratamiento en menos de 10 minutos desde la extracción de la muestra sanguínea.
- 3 El grado de correlación entre el recuento plaquetario y los test EXTEM e INTEM es bueno ($r \geq 0,60$) manteniéndose durante el transcurso del trasplante. Sin embargo, el grupo ROTEM presentó una menor tasa de transfusión de plaquetas. Al ofrecer información acerca de la funcionalidad de las plaquetas, el ROTEM se constituye como una herramienta superior al recuento plaquetario a la hora de guiar la reposición de plaquetas.
- 4 La correlación entre el fibrinógeno plasmático medido por el método de Clauss y el FIBTEM disminuye de buena ($r 0,66$) en la fase de disección, a pobre ($r 0,40$) en la fase neohepática. El FIBTEM, a diferencia del método de Clauss, ofrece información acerca de la funcionalidad del fibrinógeno y es afectado en menor medida por diversas circunstancias que rodean al TH, como la presencia de sustancias heparinoides, uso de coloides, hipotermia, acidosis e hipocalcemia.
- 5 Las variables que se relacionaron con la transfusión de hemoderivados fueron la edad, puntuación CTP y MELD, cirrosis por VHC, retrasplante, valores iniciales de hemoglobina, recuento plaquetario y fibrinógeno y amplitud inicial de los test EXTEM, INTEM y FIBTEM. Otras variables como sexo, IMC, doble trasplante hepatorenal, tipo de donante y el uso de las pruebas clásicas de la coagulación para el manejo de la hemostasia no guardaron relación con el uso de hemoderivados.

7. BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA.

- [1] Benzo RM, Guillen RV. *Tratado de trasplantes de órganos*. Madrid: Aran Ediciones, 2007.
- [2] Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Hepática 2017, <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>.
- [3] Edmonson JM. René Théophile-Hyacinthe Laennec: Laennec's cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 17A-18A.
- [4] Adelman D, Kronish K, Ramsay MA. Anesthesia for Liver Transplantation. *Anesthesiol Clin* 2017; 35: 491–508.
- [5] Berlakovich GA. Challenges in transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8033–8039.
- [6] Marroni CA, Fleck AM, Fernandes SA, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2785–2805.
- [7] Poynard T, Barthelemy P, Fratte S, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis by a case-control study and simulated controls. *Lancet Lond Engl* 1994; 344: 502–507.
- [8] Pageaux G, Michel J, Coste V, et al. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut* 1999; 45: 421–426.
- [9] Prieto M, Clemente G, Casafont F, et al. Consensus document on indications for liver transplantation. 2002. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 355–375.
- [10] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet Lond Engl* 1997; 349: 825–832.
- [11] Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463–472.
- [12] Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatol Baltim Md* 1999; 29: 250–256.
- [13] Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366

- patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21: 656–666.
- [14] Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatol Baltim Md* 2000; 32: 1189–1195.
- [15] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
- [16] Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatol Baltim Md* 1997; 25: 1485–1489.
- [17] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268–1289.
- [18] Gores GJ, Darwish Murad S, Heimbach JK, et al. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma. *Dig Dis Basel Switz* 2013; 31: 126–129.
- [19] Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2008; 21: 1107–1117.
- [20] Gorgen A, Muaddi H, Zhang W, et al. The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018: 9531925.
- [21] Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatol Baltim Md* 2001; 33: 22–27.
- [22] Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Baltim Md* 1999; 30: 1121–1127.
- [23] Polson J, Lee WM, American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatol Baltim Md* 2005; 41: 1179–1197.
- [24] Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency

- physicians. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 329–337.
- [25] O’Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439–445.
- [26] Czaja AJ, Hay JE, Rakela J. Clinical features and prognostic implications of severe corticosteroid-treated cryptogenic chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 23–30.
- [27] Ratziu V, Samuel D, Sebah M, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999; 30: 131–141.
- [28] Swenson K, Seu P, Kinkhabwala M, et al. Liver transplantation for adult polycystic liver disease. *Hepatol Baltim Md* 1998; 28: 412–415.
- [29] Niederau C, Fischer R, Pürschel A, et al. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1107–1119.
- [30] Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, et al. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1256–1262.
- [31] Brandhagen DJ. Liver transplantation for hereditary hemochromatosis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2001; 7: 663–672.
- [32] European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. *J Hepatol* 2012; 56: 671–685.
- [33] Hemming AW, Langer B, Greig P, et al. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996; 171: 176–180; discussion 180-181.
- [34] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249–1253.
- [35] Sociedad Española de Trasplante Hepático. Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Access to liver transplant, indications, controversies, prioritisation of waiting lists and quality indicators. *Cirugia Espanola* 2008; 83: 290–300.
- [36] Kim WR, Dickson ER. Timing of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2000; 20:

- 451–464.
- [37] Propst A, Propst T, Zangerl G, et al. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1805–1815.
- [38] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology Baltim Md* 2000; 31: 864–871.
- [39] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology Baltim Md* 2001; 33: 464–470.
- [40] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91–96.
- [41] Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost JTH* 2008; 6: 243–248.
- [42] Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INRliver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007; 46: 520–527.
- [43] Lladó L, Bustamante J, en nombre del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Electronic address: iherrero@unav.es. IV Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation 2012. Exceptions to model for end-stage liver disease in prioritizing liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37: 83–91.
- [44] Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130: 1652–1660.
- [45] Kim SY, Yim HJ, Lee J, et al. Comparison of CTP, MELD, and MELD-Na scores for predicting short term mortality in patients with liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi* 2007; 50: 92–100.
- [46] Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2018; 31: 1293–1317.
- [47] Escudero D, Matesanz R, Soratti CA, et al. General considerations on brain death and recommendations on the clinical decisions after its diagnosis. *Med Intensiva* 2009; 33: 450–454.

- [48] A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA* 1968; 205: 337–340.
- [49] Escudero D. Brain death diagnosis. *Med Intensiva* 2009; 33: 185–195.
- [50] Documento de Consenso Nacional sobre la Donación en Asistolia., <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx> (2012).
- [51] Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada, <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>.
- [52] Fukumori T, Kato T, Levi D, et al. Use of older controlled non-heart-beating donors for liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 1171–1174.
- [53] Detry O, Deroover A, Meurisse N, et al. Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver transplantation in a controlled withdrawal protocol programme. *Br J Surg* 2014; 101: 784–792.
- [54] Jay C, Ladner D, Wang E, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - an analysis of the national registry. *J Hepatol* 2011; 55: 808–813.
- [55] Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2008; 14: 604–610.
- [56] Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, et al. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2010; 10: 2512–2519.
- [57] Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg Chic Ill 1960* 2011; 146: 1017–1023.
- [58] Reddy S, Zilvetti M, Brockmann J, et al. Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future prospects. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2004; 10: 1223–1232.
- [59] Kopman A. Nondepolarizing relaxants: new concepts and new drugs. *J Clin Anesth* 1993; 5: 39S-45S.
- [60] O’Kelly B, Jayais P, Veroli P, et al. Dose requirements of vecuronium, pancuronium, and atracurium during orthotopic liver transplantation. *Anesth*

- Analg* 1991; 73: 794–798.
- [61] Alonso Menárguez B, Gajate Martín L, García Suárez J, et al. Retrospective comparative study between sevoflurane and propofol in maintaining anaesthesia during liver transplant: Effects on kidney and liver function. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2012; 59: 237–243.
- [62] Fisher DM, Ramsay MA, Hein HA, et al. Pharmacokinetics of rocuronium during the three stages of liver transplantation. *Anesthesiology* 1997; 86: 1306–1316.
- [63] Mikhail J. The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy. *AACN Clin Issues* 1999; 10: 85–94.
- [64] De Robertis E, Kozek-Langenecker SA, Tufano R, et al. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81: 65–75.
- [65] Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 191–196.
- [66] Porte RJ, Knot EA, Bontempo FA. Hemostasis in liver transplantation. *Gastroenterology* 1989; 97: 488–501.
- [67] Kang Y. Coagulation and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2001–2005.
- [68] Kang Y, Audu P. Coagulation and liver transplantation. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44: 17–36.
- [69] Tanaka KA, Bader SO, Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 72–80.
- [70] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 515–523.
- [71] Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310–1312.
- [72] Osorioz JH, Quenán YE, Borja Gómez W. Evolution and changes in the blood coagulation system. A reflection. *Univ Salud* 2013; 15: 225–237.
- [73] Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958–965.
- [74] Carrillo Esper R, Bretón YYA, Carrillo Córdova JR. Modelo celular de la hemostasia y utilidad del factor VII recombinante activado en la práctica clínica.

- Acta Médica Grupo Ángeles* 2007; 5: 27–34.
- [75] Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013; 93: 327–358.
- [76] Monroe DM, Hoffman M. Coagulation factor interaction with platelets. *Thromb Haemost* 2002; 88: 179.
- [77] Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1381–1389.
- [78] Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 1–11.
- [79] Maegele M, Schöchl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock Augusta Ga* 2014; 41 Suppl 1: 21–25.
- [80] Franchini M, Mannucci PM. Primary hyperfibrinolysis: Facts and fancies. *Thromb Res* 2018; 166: 71–75.
- [81] ROTEM delta | Werfen en España, <https://www.werfen.com/es/es/rotem-delta>.
- [82] Görlinger K, Dirkmann D, Hanke A. Rotational thromboelastometry (ROTEM®). 2016, pp. 267–298.
- [83] Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, et al. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg* 2018; 126: 46–61.
- [84] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147–156.
- [85] Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 96–101.
- [86] Dabbagh O, Oza A, Prakash S, et al. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137: 1145–1149.
- [87] Under the auspices of the Italian Association for the Study of Liver Diseases (AISF) and the Italian Society of Internal Medicine (SIMI). Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2016; 48: 455–467.

- [88] Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatol Baltim Md* 2006; 44: 1039–1046.
- [89] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatol Baltim Md* 2006; 44: 53–61.
- [90] Lisman T, Adelmeijer J, de Groot PG, et al. No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis--studies under flow conditions. *J Thromb Haemost JTH* 2006; 4: 2070–2072.
- [91] La Mura V, Reverter JC, Flores-Arroyo A, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut* 2011; 60: 1133–1138.
- [92] Albornoz L, Alvarez D, Otaso JC, et al. Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis: relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels. *J Hepatol* 1999; 30: 451–455.
- [93] Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, et al. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2012; 157: 653–663.
- [94] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 2105–2111.
- [95] Lisman T, Ariëns RAS. Alterations in Fibrin Structure in Patients with Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 389–396.
- [96] de Maat MP, Nieuwenhuizen W, Knot EA, et al. Measuring plasma fibrinogen levels in patients with liver cirrhosis. The occurrence of proteolytic fibrin(ogen) degradation products and their influence on several fibrinogen assays. *Thromb Res* 1995; 78: 353–362.
- [97] Colucci M, Binetti BM, Branca MG, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatol Baltim Md* 2003; 38: 230–237.
- [98] Ozier Y, Steib A, Ickx B, et al. Haemostatic disorders during liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 208–218.
- [99] Furmańczyk-Zawiska A, Tronina O, Baczowska T, et al. The significance of

- antiphospholipid antibodies in liver recipients. *Transplant Proc* 2013; 45: 1983–1989.
- [100] Torres Duarte AP, Dong QS, Young J, et al. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. *Thromb Res* 1995; 78: 107–115.
- [101] Zhang Q-H, Das K, Siddiqui S, et al. Effects of Acute, Moderate Ethanol Consumption on Human Platelet Aggregation in Platelet-Rich Plasma and Whole Blood. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 528–534.
- [102] Seth D, Hogg PJ, Gorrell MD, et al. Direct effects of alcohol on hepatic fibrinolytic balance: Implications for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 614–627.
- [103] Pieters M, Vorster HH, Jerling JC, et al. The effect of ethanol and its metabolism on fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2010; 104: 724–733.
- [104] Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 41–48.
- [105] Yaguchi A, Lobo FLM, Vincent J-L, et al. Platelet function in sepsis. *J Thromb Haemost JTH* 2004; 2: 2096–2102.
- [106] Ferro D, Basili S, Lattuada A, et al. Systemic clotting activation by low-grade endotoxaemia in liver cirrhosis: a potential role for endothelial procoagulant activation. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29: 434–440.
- [107] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 83–96.
- [108] Segal H, Cottam S, Potter D, et al. Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. *Hepatol Baltim Md* 1997; 25: 683–688.
- [109] Pihusch R, Rank A, Göhring P, et al. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2002; 37: 548–555.
- [110] Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014; 61: 148–154.
- [111] Habib M, Roberts LN, Patel RK, et al. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation.

- Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2014; 34: 672–678.
- [112] Khan R, Koppe S. Modern Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterol Clin North Am* 2018; 47: 313–326.
- [113] Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66: 1047–1081.
- [114] Hendriks HG, van der Meer J, Klompmaker IJ, 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 Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2000; 11 Suppl 1: S87-93.
- [115] Gordon PC, James MFM, Spearman CW, et al. Decreasing blood product requirements after orthotopic liver transplantation. *South Afr J Surg Suid-Afr Tydskr Vir Chir* 2002; 40: 46–48.
- [116] Ozier Y, Pessione F, Samain E, et al. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg* 2003; 97: 671–679.
- [117] Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in people with acute or chronic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD004792.
- [118] Saja MF, Abdo AA, Sanai FM, et al. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2013; 24: 10–17.
- [119] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology* 2006; 44: 440–445.
- [120] Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 1000–1007.
- [121] Poordad F. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 26: 5–11.
- [122] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; 33: 362–367.
- [123] de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg* 2008; 106: 32–44.

- [124] Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, et al. Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 566–572.
- [125] Pereboom ITA, de Boer MT, Haagsma EB, et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg* 2009; 108: 1083–1091.
- [126] Maltz GS, Siegel JE, Carson JL. Hematologic management of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 169–187.
- [127] Mueller MM, Bomke B, Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res* 2002; 107: S9–S17.
- [128] Vlavianos P, Mathuna PM, Williams R, et al. Splanchnic and systemic haemodynamic response to volume changes in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Clin Sci* 1999; 96: 475–481.
- [129] Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, et al. 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.
- [130] Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 139–144.
- [131] Mannucci PM, Franchi F, Dioguardi N. Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates. *Lancet Lond Engl* 1976; 2: 542–545.
- [132] Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, et al. Clinical review: Prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care Lond Engl* 2011; 15: 201.
- [133] Lorenz R, Kienast J, Otto U, 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: 15–20.
- [134] Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*

- (Paris) 2014; 54: 1389–1405.
- [135] Pantanowitz L, Kruskall MS, Uhl L. Cryoprecipitate. Patterns of use. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 874–881.
- [136] Sabate A, Dalmau A. Fibrinogen: A Clinical Update on Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47: 2925–2928.
- [137] Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus Trasfus Sangue* 2012; 10: 23–27.
- [138] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care Lond Engl* 2016; 20: 100.
- [139] Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2007; 7: 185–194.
- [140] Ramos E, Dalmau A, Sabate A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2003; 9: 1320–1327.
- [141] Rull R, Vidal O, Momblan D, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2003; 9: 389–393.
- [142] Palomo Sanchez JC, Jimenez C, Moreno Gonzalez E, et al. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1026–1033.
- [143] Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant Proc* 2007; 39: 3207–3213.
- [144] Lima EQ, Zanetta DMT, Castro I, et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail* 2003; 25: 553–560.
- [145] Benson AB, Burton JR, Austin GL, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver*

- Transplant Soc* 2011; 17: 149–158.
- [146] Wong AYC, Irwin MG, Hui TWC, et al. Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2003; 50: 14–20.
- [147] Chavez-Tapia NC, Alfaro-Lara R, Tellez-Avila F, et al. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e22581.
- [148] Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2005; 16: 301–310.
- [149] Ashby D. Practical statistics for medical research. Douglas G. Altman, Chapman and Hall, London, 1991. No. of pages: 611. Price: £32.00. *Stat Med* 1991; 10: 1635–1636.
- [150] Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
- [151] 2016 International ethical guidelines for health-related research involving humans - CIOMS, <https://cioms.ch/shop/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>.
- [152] BOE.es - BOE-A-1999-23750, <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1999-23750&p=20110305&tn=2>.
- [153] Butler P, Israel L, Nusbacher J, et al. Blood transfusion in liver transplantation. *Transfusion (Paris)* 1985; 25: 120–123.
- [154] Saner FH, Abeyundara L, Hartmann M, et al. Rational approach to transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2018; 84: 378–388.
- [155] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 332–395.
- [156] Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 2019; 321: 983–997.

- [157] Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019; 72: 297–322.
- [158] Bang SR, Ahn HJ, Kim GS, et al. Predictors of high intraoperative blood loss derived by simple and objective method in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4148–4150.
- [159] Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2010; 104: 422–428.
- [160] Memoria del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) 2016, <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx>.
- [161] Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, et al. Transfusion rate for 500 consecutive liver transplantations: experience of one liver transplantation center. *Transplantation* 2012; 93: 1276–1281.
- [162] Varotti G, Santori G, Andorno E, et al. Impact of Model for End-Stage Liver Disease score on transfusion rates in liver transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 2684–2688.
- [163] Giannini EG, Greco A, Marengo S, et al. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010; 8: 899–902.
- [164] Leon-Justel A, Alvarez-Rios AI, Noval-Padillo JA, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation is cost effective. *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 883–890.
- [165] Su F, Yu L, Berry K, et al. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit. *Gastroenterology* 2016; 150: 441-453.e6; quiz e16.
- [166] Durand F, Levitsky J, Cauchy F, et al. Age and liver transplantation. *J Hepatol* 2019; 70: 745–758.
- [167] Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Waiting lists, liver transplantation and

- quality indicators. *Cir Esp* 2009; 86: 331–345.
- [168] Body mass index - BMI, <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (2020).
- [169] Seo H, Choi J-H, Moon Y-J, et al. FIBTEM of Thromboelastometry does not Accurately Represent Fibrinogen Concentration in Patients with Severe Hypofibrinogenemia During Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2015; 20: 342–350.
- [170] Massicotte L, Capitanio U, Beaulieu D, et al. Independent validation of a model predicting the need for packed red blood cell transfusion at liver transplantation. *Transplantation* 2009; 88: 386–391.
- [171] Massicotte L, Sassine M-P, Lenis S, et al. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2005; 52: 148–155.
- [172] Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25–64 años) 2014–2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 579–587.
- [173] Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
- [174] Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797–805.
- [175] Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2004; 10: 7–15.
- [176] Boerr E, Anders M, Mella J, et al. Cost analysis of liver transplantation in a community hospital: association with the Model for End-stage Liver Disease, a prognostic index to prioritize the most severe patients. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 1–6.
- [177] Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, et al. The International Normalized Ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2010; 10: 1349–1353.
- [178] Tripodi A. The validity of the INR system for patients with liver disease. *J*

- Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 209–210.
- [179] Lisman T, van Leeuwen Y, Adelmeijer J, et al. Interlaboratory variability in assessment of the model of end-stage liver disease score. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2008; 28: 1344–1351.
- [180] Bellest L, Eschwège V, Poupon R, et al. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007; 46: 528–534.
- [181] MEMORIA RETH 2016_GENERAL.pdf, http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202016_GENERAL.pdf (accessed 11 February 2020).
- [182] Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2015; 446: 277–283.
- [183] Thakrar SV, Mallett SV. Thrombocytopenia in cirrhosis: Impact of fibrinogen on bleeding risk. *World J Hepatol* 2017; 9: 318–325.
- [184] Fayed N, Mourad W, Yassen K, et al. Preoperative Thromboelastometry as a Predictor of Transfusion Requirements during Adult Living Donor Liver Transplantation. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie* 2015; 42: 99–108.
- [185] Blanc B, Finch C, Hallberg L, et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968; 405: 5–37.
- [186] Potter M. Wintrobe's clinical hematology, Vol. 1 and 2. G. Richard Lee, John Foerster, John Lukens, Frixos Paraskevas, John P. Greer and George M. Rodgers (Eds). Williams & Wilkins. 1998. Price: \$120.00. ISBN: 0 683 18242 0. *Hematol Oncol* 1999; 17: 84–84.
- [187] Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, et al. *Williams hematology*. Edición: 9. New York: McGraw-Hill Education, 2016.
- [188] Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol* 2009; 23: 441–445.
- [189] Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2936–2939.

- [190] Mutchnick MG, Lerner E, Conn HO. Effect of portacaval anastomosis on hypersplenism. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 929–938.
- [191] Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009; 7: 689–695.
- [192] Cirera I, Elizalde JI, Piqué JM, et al. Anemia worsens hyperdynamic circulation of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1697–1702.
- [193] McHutchison JG, Manns MP, Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2006; 26: 389–398.
- [194] Paternostro R, Kapzan L, Mandorfer M, et al. Anemia and iron deficiency in compensated and decompensated cirrhosis: prevalence and impact on clinical outcomes. *J Gastroenterol Hepatol*. Epub ahead of print 23 January 2020. DOI: 10.1111/jgh.14988.
- [195] Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270–382.
- [196] O’Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157: 34–43.
- [197] Pustavoitau A, Lesley M, Ariyo P, et al. Predictive Modeling of Massive Transfusion Requirements During Liver Transplantation and Its Potential to Reduce Utilization of Blood Bank Resources. *Anesth Analg* 2017; 124: 1644–1652.
- [198] Blasi A, Sabate A, Beltran J, et al. Correlation between plasma fibrinogen and FIBTEM thromboelastometry during liver transplantation: a comprehensive assessment. *Vox Sang* 2017; 112: 788–795.
- [199] McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2006; 12: 1584–1593.

- [200] Steib A, Freys G, Lehmann C, et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2001; 48: 1075–1079.
- [201] Roullet S, Freyburger G, Cruc M, et al. Management of bleeding and transfusion during liver transplantation before and after the introduction of a rotational thromboelastometry-based algorithm. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2015; 21: 169–179.
- [202] Cirera I, Panés J, Bordas JM, et al. Anemia increases gastric blood flow in noncirrhotic and cirrhotic patients. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 403–407.
- [203] Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4653–4658.
- [204] Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2017; 37: 778–793.
- [205] Añón Rodríguez R, Cervera Montes M, Palmero da Cruz J, et al. [Percutaneous intrahepatic portosystemic shunt: its effects on hypersplenism]. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 7–10.
- [206] Alvarez OA, Lopera GA, Patel V, et al. Improvement of thrombocytopenia due to hypersplenism after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 134–137.
- [207] Karasu Z, Gurakar A, Kerwin B, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on thrombocytopenia associated with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1971–1976.
- [208] Barney EJ, Little EC, Gerkin RD, et al. Coated transjugular intrahepatic portosystemic shunt does not improve thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2430–2437.
- [209] Jabbour N, Zajko A, Orons P, et al. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis? *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2459–2462.
- [210] Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2516–2520.
- [211] Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role

- in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113: 590–595.
- [212] Rios R, Sangro B, Herrero I, et al. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1311–1316.
- [213] García-Suárez J, Burgaleta C, Hernanz N, et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol* 2000; 110: 98–103.
- [214] Louie KS, Micallef JM, Pimenta JM, et al. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *J Viral Hepat* 2011; 18: 1–7.
- [215] Ballard HS. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World* 1997; 21: 42–52.
- [216] Latvala J, Parkkila S, Niemelä O. Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 619–624.
- [217] Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, et al. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1106–1110.
- [218] Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth* 2017; 119: 402–410.
- [219] Toghill PJ, Green S. Splenic influences on the blood in chronic liver disease. *Q J Med* 1979; 48: 613–625.
- [220] Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1055–1065.
- [221] Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52: 1200–1205.
- [222] Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Clinical assessment of cirrhosis in severe

- chronic active liver disease: specificity and sensitivity of physical and laboratory findings. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 360–364.
- [223] Laffi G, La Villa G, Pinzani M, et al. Altered renal and platelet arachidonic acid metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 90: 274–282.
- [224] Laffi G, Cominelli F, La Villa G, et al. Reduced platelet thromboxane A2 production as a possible cause of defective platelet aggregation in cirrhosis. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1987; 17A: 366–369.
- [225] Laffi G, Cominelli F, Ruggiero M, et al. Molecular mechanism underlying impaired platelet responsiveness in liver cirrhosis. *FEBS Lett* 1987; 220: 217–219.
- [226] Laffi G, Cominelli F, Ruggiero M, et al. Altered platelet function in cirrhosis of the liver: impairment of inositol lipid and arachidonic acid metabolism in response to agonists. *HepatoL Baltim Md* 1988; 8: 1620–1626.
- [227] Laffi G, Marra F, Gresele P, et al. Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992; 103: 641–646.
- [228] Laffi G, Marra F, Failli P, et al. Defective signal transduction in platelets from cirrhotics is associated with increased cyclic nucleotides. *Gastroenterology* 1993; 105: 148–156.
- [229] Laffi G, Cinotti S, Filimberti E, et al. Defective aggregation in cirrhosis is independent of in vivo platelet activation. *J HepatoL* 1996; 24: 436–443.
- [230] Hugenholz GCG, Adelmeijer J, Meijers JCM, et al. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *HepatoL Baltim Md* 2013; 58: 752–761.
- [231] Raparelli V, Basili S, Carnevale R, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis. *HepatoL Baltim Md* 2017; 65: 571–581.
- [232] Rautou P-E, Vion A-C, Valla D, et al. Circulating platelet derived microparticles are not increased in patients with cirrhosis. *J HepatoL* 2013; 59: 912.
- [233] Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 168–173.
- [234] Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, Beeser-Visser N, et al. High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood*

- 1990; 75: 1498–1508.
- [235] Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018; 118: 1491–1506.
- [236] Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013; 11: 1064–1074.
- [237] Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. *Hepatol Baltim Md* 2009; 49: 1017–1044.
- [238] Jeong S-M, Song J-G, Seo H, et al. Quantification of Both Platelet Count and Fibrinogen Concentration Using Maximal Clot Firmness of Thromboelastometry During Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2015; 47: 1890–1895.
- [239] Tomescu D, Popescu M, Vitin A. Effects of Fibrinogen Levels and Platelet Counts on Viscoelastic Testing in Cirrhotic Patients. *J Crit Care Med Univ Med Si Farm Din Targu-Mures* 2018; 4: 90–95.
- [240] British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D, MacLennan S, et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol* 2006; 135: 634–641.
- [241] Blasi A, Beltran J, Pereira A, et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion (Paris)* 2012; 52: 1989–1998.
- [242] Martinez J, Palascak JE, Kwasniak D. Abnormal sialic acid content of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest* 1978; 61: 535–538.
- [243] Martinez M, Weisel JW, Ischiropoulos H. Functional impact of oxidative posttranslational modifications on fibrinogen and fibrin clots. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 411–418.
- [244] Martinez J, Keane PM, Gilman PB, et al. The abnormal carbohydrate composition of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 408: 388–396.
- [245] Desborough MJR, Hockley B, Sekhar M, et al. Patterns of blood component use

- in cirrhosis: a nationwide study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2016; 36: 522–529.
- [246] Deakin M, Gunson BK, Dunn JA, et al. Factors influencing blood transfusion during adult liver transplantation. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 339–344.
- [247] Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, et al. Point-of-care coagulation monitors calibrated for the international normalized ratio for cirrhosis (INRliver) can help to implement the INRliver for the calculation of the MELD score. *J Hepatol* 2009; 51: 288–295.
- [248] Cywinski JB, Alster JM, Miller C, et al. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth Analg* 2014; 118: 428–437.
- [249] Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888–896.
- [250] Kettner SC, Gonano C, Seebach F, et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998; 86: 691–695.
- [251] Senzolo M, Cholongitas E, Thalheimer U, et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 43–53.
- [252] Bellani KG, Estrin JA, Ascher NL, et al. Reperfusion coagulopathy during human liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 71–72.
- [253] Chapin JW, Peters KR, Winslow J, et al. Circulating heparin during liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1803.
- [254] Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, et al. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost JTH* 2011; 9: 1713–1723.
- [255] Valla D-C, Rautou P-E. The coagulation system in patients with end-stage liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2015; 35 Suppl 1: 139–144.
- [256] Massicotte L, Sassine M-P, Lenis S, et al. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg* 2004; 98: 1245–1251.
- [257] Frasco PE, Poterack KA, Hentz JG, et al. A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation: relationship to model of end-stage liver disease score and

- baseline coagulation status. *Anesth Analg* 2005; 101: 30–37.
- [258] De Santis GC, Brunetta DM, Nardo M, et al. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis* 2014; 50: 99–105.
- [259] Massicotte L, Beaulieu D, Roy J-D, et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation* 2009; 87: 1689–1694.
- [260] Massicotte L, Denault AY, Thibeault L, et al. Relationship between conventional coagulation tests and bleeding for 600 consecutive liver transplantations. *Transplantation* 2014; 98: e13-15.
- [261] Yuasa T, Niwa N, Kimura S, et al. Intraoperative blood loss during living donor liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. *Transfusion (Paris)* 2005; 45: 879–884.
- [262] Smart L, Mumtaz K, Scharpf D, et al. Rotational Thromboelastometry or Conventional Coagulation Tests in Liver Transplantation: Comparing Blood Loss, Transfusions, and Cost. *Ann Hepatol* 2017; 16: 916–923.
- [263] Noval-Padillo JA, León-Justel A, Mellado-Miras P, 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: 2973–2974.
- [264] Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J Clin Anesth* 2000; 12: 319–323.
- [265] Massicotte L, Carrier FM, Denault AY, et al. Development of a Predictive Model for Blood Transfusions and Bleeding During Liver Transplantation: An Observational Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 32: 1722–1730.
- [266] Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Ågren A, et al. Thromboelastometry: Relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7101.
- [267] Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg Chic Ill*

- 1960 1999; 134: 25–29.
- [268] Boyd SD, Stenard F, Lee DKK, et al. Alloimmunization to red blood cell antigens affects clinical outcomes in liver transplant patients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2007; 13: 1654–1661.
- [269] Boin IFSF, Leonardi MI, Luzo ACM, et al. Intraoperative massive transfusion decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 789–791.
- [270] Luzo ACM, Pereira FB, de Oliveira RC, et al. Red blood cell antigen alloimmunization in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2010; 42: 494–495.
- [271] Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg Chic Ill 1960* 1997; 132: 620–624; discussion 624–625.
- [272] Stroncek DF, Rebullia P. Platelet transfusions. *Lancet Lond Engl* 2007; 370: 427–438.
- [273] Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 896–903; discussion 903–905.
- [274] Pareja E, Cortes M, Navarro R, et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc* 2010; 42: 2970–2972.
- [275] Park C, Huh M, Steadman RH, et al. Extended criteria donor and severe intraoperative glucose variability: association with reoperation for hemorrhage in liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1738–1743.
- [276] Hendriks HGD, van der Meer J, de Wolf JTM, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2005; 17: 673–679.
- [277] Thompson MA, Redden DT, Glueckert L, et al. Risk Factors Associated with Reoperation for Bleeding following Liver Transplantation. *HPB Surg World J Hepatic Pancreat Biliary Surg* 2014; 2014: 816246.
- [278] Rana A, Petrowsky H, Hong JC, et al. Blood transfusion requirement during liver

- transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 902–907.
- [279] Sindram D, Porte RJ, Hoffman MR, et al. Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of the cold ischemic rat liver. *Gastroenterology* 2000; 118: 183–191.
- [280] Silliman CC, McLaughlin NJD. Transfusion-related acute lung injury. *Blood Rev* 2006; 20: 139–159.
- [281] Sankey EA, Crow J, Mallett SV, et al. Pulmonary platelet aggregates: possible cause of sudden perioperative death in adults undergoing liver transplantation. *J Clin Pathol* 1993; 46: 222–227.
- [282] Smith NK, Kim S, Hill B, et al. Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI) and Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO) in Liver Transplantation: A Case Report and Focused Review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2018; 22: 180–190.
- [283] Chin JL, Hisamuddin SH, O’Sullivan A, et al. Thrombocytopenia, Platelet Transfusion, and Outcome Following Liver Transplantation. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb* 2016; 22: 351–360.
- [284] Zheng W, Zhao K-M, Luo L-H, et al. Perioperative Single-Donor Platelet Apheresis and Red Blood Cell Transfusion Impact on 90-Day and Overall Survival in Living Donor Liver Transplantation. *Chin Med J (Engl)* 2018; 131: 426–434.
- [285] Aduen JF, Stapelfeldt WH, Johnson MM, et al. Clinical relevance of time of onset, duration, and type of pulmonary edema after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2003; 9: 764–771.
- [286] Andreu G, Boudjedir K, Muller J-Y, et al. Analysis of Transfusion-Related Acute Lung Injury and Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Reported to the French Hemovigilance Network From 2007 to 2013. *Transfus Med Rev* 2018; 32: 16–27.
- [287] Cywinski JB, You J, Argalious M, et al. Transfusion of older red blood cells is associated with decreased graft survival after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2013;

- 19: 1181–1188.
- [288] Kwon JH, Han S, Cho D, et al. Longer storage of red blood cells does not affect mortality in transfused liver transplant recipients. *Transfusion (Paris)* 2018; 58: 2529–2537.
- [289] Ness PM, Campbell-Lee SA. Single donor versus pooled random donor platelet concentrates. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 392–396.
- [290] Vassallo RR, Murphy S. A critical comparison of platelet preparation methods. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 323–330.
- [291] Pivalizza EG, Abramson DC. Thromboelastography as a guide to platelet transfusion. *Anesthesiology* 1995; 82: 1086.
- [292] American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. 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.
- [293] Völzke H, Robinson DM, Kleine V, et al. Preoperative plasma fibrinogen levels predict mortality after coronary artery bypass grafting. *Thromb Haemost* 2003; 89: 885–891.
- [294] Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799–1809.
- [295] van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost JTH* 2003; 1: 2677–2678.
- [296] de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 7–17.
- [297] Reinhart WH. Fibrinogen--marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med Lond Engl* 2003; 8: 211–216.
- [298] Ariëns R a. S. Fibrin(ogen) and thrombotic disease. *J Thromb Haemost JTH* 2013; 11 Suppl 1: 294–305.
- [299] Maeda T, Miyata S, Usui A, et al. Safety of Fibrinogen Concentrate and Cryoprecipitate in Cardiovascular Surgery: Multicenter Database Study. *J*

- Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33: 321–327.
- [300] Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al. Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008; 94: 221–226.
- [301] Bilecen S, Peelen LM, Kalkman CJ, et al. Fibrinogen concentrate therapy in complex cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: 12–17.
- [302] Kuo Y-R, Jeng S-F, Wu W-S, et al. Hyperfibrinogenemia alone does not affect the patency of microvascular anastomosis: clinical experience and animal study. *Ann Plast Surg* 2005; 54: 435–441.
- [303] Fassel J, Lurati Buse G, Filipovic M, et al. Perioperative administration of fibrinogen does not increase adverse cardiac and thromboembolic events after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2015; 114: 225–234.
- [304] Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, et al. Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30: 1196–1204.
- [305] Li J-Y, Gong J, Zhu F, et al. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2018; 127: 612–621.
- [306] Dickneite G, Pragst I, Joch C, et al. Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocompletan P). *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2009; 20: 535–540.
- [307] Sabate A, Gutierrez R, Beltran J, et al. Impact of Preemptive Fibrinogen Concentrate on Transfusion Requirements in Liver Transplantation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2016; 16: 2421–2429.
- [308] Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion (Paris)* 2014; 54: 2760–2768.
- [309] Abt PL, Desai NM, Crawford MD, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg* 2004; 239: 87–92.
- [310] Mateo R, Cho Y, Singh G, et al. Risk factors for graft survival after liver

- transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2006; 6: 791–796.
- [311] Lee K-W, Simpkins CE, Montgomery RA, et al. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006; 82: 1683–1688.
- [312] Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2012; 12: 965–975.
- [313] Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2009; 15: 522–529.
- [314] Pan X, Apinyachon W, Xia W, et al. Perioperative complications in liver transplantation using donation after cardiac death grafts: a propensity-matched study. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2014; 20: 823–830.
- [315] Ramsay M. The reperfusion syndrome: have we made any progress? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2008; 14: 412–414.
- [316] Broomhead RH, Patel S, Fernando B, et al. Resource implications of expanding the use of donation after circulatory determination of death in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2012; 18: 771–778.
- [317] Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2008; 14: 504–508.
- [318] Chadha RM, Croome KP, Aniskevich S, et al. Intraoperative Events in Liver Transplantation Using Donation After Circulatory Death Donors. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2019; 25: 1833–1840.
- [319] Wang S-C, Shieh J-F, Chang K-Y, et al. Thromboelastography-guided transfusion

- decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc* 2010; 42: 2590–2593.
- [320] Alamo J-M, León A, Mellado P, et al. Is ‘intra-operating room’ thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplant Proc* 2013; 45: 3637–3639.
- [321] De Pietri L, Ragusa F, Deleuterio A, et al. Reduced Transfusion During OLT by POC Coagulation Management and TEG Functional Fibrinogen: A Retrospective Observational Study. *Transplant Direct* 2016; 2: 49.
- [322] Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD009052.
- [323] Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD007871.
- [324] Nascimento JCR, Neto EBL, da Silva EL, et al. Analysis of the hemostatic therapy in liver transplantation guided by rotational thromboelastometry or conventional laboratory tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001660.
- [325] Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* 2011; 3: 83–92.
- [326] Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, et al. Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient’s Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. *Ann Surg* 2016; 264: 203–211.
- [327] Leahy MF, Hofmann A, Towler S, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion (Paris)* 2017; 57: 1347–1358.
- [328] Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, et al. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ*

- Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie* 2012; 39: 104–113.
- [329] Zamper RPC, Amorim TC, Queiroz VNF, et al. Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18: 198.
- [330] Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2007; 31: 1052–1057.
- [331] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res* 2009; 124: 132–136.
- [332] Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, et al. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 675–682.
- [333] Görlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hamostaseologie* 2006; 26: S64-76.
- [334] Herbstreit F, Winter EM, Peters J, et al. Monitoring of haemostasis in liver transplantation: comparison of laboratory based and point of care tests. *Anaesthesia* 2010; 65: 44–49.
- [335] Mallett SV. Clinical Utility of Viscoelastic Tests of Coagulation (TEG/ROTEM) in Patients with Liver Disease and during Liver Transplantation. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 527–537.
- [336] Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 388–393.
- [337] Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatol Baltim Md* 2004; 40: 484–488.
- [338] Segal JB, Dzik WH, Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion (Paris)* 2005; 45: 1413–1425.
- [339] Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, et al. Indications, methods, and

- outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995; 36: 437–441.
- [340] Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, et al. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 893–900.
- [341] Bruzzi JF, O’Connell MJ, Thakore H, et al. Transjugular liver biopsy: assessment of safety and efficacy of the Quick-Core biopsy needle. *Abdom Imaging* 2002; 27: 711–715.
- [342] Jeon JW, Shin HP, Lee JI, et al. The risk of postpolypectomy bleeding during colonoscopy in patients with early liver cirrhosis. *Surg Endosc* 2012; 26: 3258–3263.
- [343] Stanca CM, Montazem AH, Lawal A, et al. Intranasal desmopressin versus blood transfusion in cirrhotic patients with coagulopathy undergoing dental extraction: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 138–143.
- [344] Townsend JC, Heard R, Powers ER, et al. Usefulness of international normalized ratio to predict bleeding complications in patients with end-stage liver disease who undergo cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1062–1065.
- [345] Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81: 360–365.
- [346] Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 290–297.
- [347] Karkouti K, Callum J, Crowther MA, et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg* 2013; 117: 14–22.
- [348] Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost JTH* 2007; 5: 266–273.
- [349] Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, et al. Systemic effects of tissue plasminogen

- activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47: 978–984.
- [350] Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, et al. Tissue-type-plasminogen-activator-associated fibrinolysis in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 3542.
- [351] Kalina U, Stöhr H-A, Bickhard H, et al. Rotational thromboelastography for monitoring of fibrinogen concentrate therapy in fibrinogen deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2008; 19: 777–783.
- [352] Trelński J, Pachniewska K, Matczak J, et al. Assessment of Selected ROTEM Parameters, Kinetics of Fibrinogen Polymerization and Plasmin Amidolytic Activity in Patients with Congenital Fibrinogen Defects. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ* 2016; 25: 1255–1263.
- [353] Fenger-Eriksen C, Moore GW, Rangarajan S, et al. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion (Paris)* 2010; 50: 2571–2576.
- [354] Groeneveld DJ, Adelmeijer J, Hugenholtz GCG, et al. Ex vivo addition of fibrinogen concentrate improves the fibrin network structure in plasma samples taken during liver transplantation. *J Thromb Haemost JTH* 2015; 13: 2192–2201.
- [355] Grottke O, Mallaiah S, Karkouti K, et al. Fibrinogen Supplementation and Its Indications. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46: 38–49.
- [356] Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6146–6158.
- [357] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatol Baltim Md* 2005; 41: 553–558.
- [358] Amarapurkar PD, Amarapurkar DN. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 695470.
- [359] Fayed NA, Abdallah AR, Khalil MK, et al. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets* 2014; 25: 576–586.
- [360] Frith D, Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance.

- Surg J R Coll Surg Edinb Irel* 2010; 8: 159–163.
- [361] Toulon P, Ozier Y, Ankri A, et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 394–401.
- [362] Savry C, Quinio P, Lefèvre F, et al. Manageability and potential for haemostasis monitoring by near-patient modified thromboelastometer (Rotem) in intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 607–616.
- [363] Mor E, Jennings L, Gonwa TA, et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 219–227.
- [364] Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2013; 19: 551–562.
- [365] Nair S, Cohen DB, Cohen MP, et al. Postoperative morbidity, mortality, costs, and long-term survival in severely obese patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 842–845.
- [366] LaMattina JC, Foley DP, Fernandez LA, et al. Complications associated with liver transplantation in the obese recipient. *Clin Transplant* 2012; 26: 910–918.
- [367] Singhal A, Wilson GC, Wima K, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2015; 28: 148–155.
- [368] Sawyer RG, Pelletier SJ, Pruett TL. Increased early morbidity and mortality with acceptable long-term function in severely obese patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant* 1999; 13: 126–130.
- [369] Bambha K, Kim WR, Kremers WK, et al. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2004; 4: 1798–1804.
- [370] Huo T-I, Wu J-C, Lin H-C, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *J Hepatol* 2005; 42: 826–832.

- [371] Heuman DM, Mihas A. Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: one more positive answer. *Gastroenterology* 2003; 125: 992–993; author reply 994-995.
- [372] Foxton MR, Kendrick S, Sizer E, et al. Change in model for end-stage liver disease score on the transplant waiting list predicts survival in patients undergoing liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2006; 19: 988–994.
- [373] Burak KW, Meeberg GA, Myers RP, et al. Validation, current use and future directions of the Model for End-stage Liver Disease for liver transplant allocation in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol*.
- [374] Adler M, De Gendt E, Vereerstraeten P, et al. Value of the MELD score for the assessment of pre- and post-liver transplantation survival. *Transplant Proc* 2005; 37: 2863–2864.
- [375] Lladó L, Figueras J, Memba R, et al. Is MELD really the definitive score for liver allocation? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2002; 8: 795–798.
- [376] Brown RS, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2002; 8: 278–284.
- [377] Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, et al. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 956–962.
- [378] Motschman TL, Taswell HF, Brecher ME, et al. Intraoperative blood loss and patient and graft survival in orthotopic liver transplantation: their relationship to clinical and laboratory data. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 346–355.
- [379] Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, et al. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005; 68: 362–370.
- [380] Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, et al. Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver*

- Dis Int Liver Transplant Soc* 2008; 14: 665–671.
- [381] O’Leary JG, Levitsky J, Wong F, et al. Protecting the Kidney in Liver Transplant Candidates: Practice-Based Recommendations From the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2016; 16: 2516–2531.
- [382] Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatol Baltim Md* 2002; 35: 1179–1185.
- [383] Hung A, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2018; 38: 1437–1441.
- [384] Turitto VT, Weiss HJ. Red blood cells: their dual role in thrombus formation. *Science* 1980; 207: 541–543.
- [385] Li X, Dao M, Lykotrafitis G, et al. Biomechanics and biorheology of red blood cells in sickle cell anemia. *J Biomech* 2017; 50: 34–41.
- [386] Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost JTH* 2019; 17: 271–282.
- [387] Gaarder A, Jonsen J, Laland S, et al. Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature* 1961; 192: 531–532.
- [388] Martin W, Villani GM, Jothianandan D, et al. Blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation of rabbit aorta by certain ferrous hemoproteins. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233: 679–685.
- [389] Haas T, Fries D, Tanaka KA, et al. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth* 2015; 114: 217–224.
- [390] McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99: 1396–1400.
- [391] Diaz LK, Teruya J. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 2030.
- [392] Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, et al. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003; 67: 138–

- 145.
- [393] Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, et al. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatol Baltim Md* 1986; 6: 79–86.
- [394] Vieira da Rocha EC, D’Amico EA, Caldwell SH, et al. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009; 7: 988–993.
- [395] Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing Concepts of Cirrhotic Coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 274–281.
- [396] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatol Baltim Md* 2012; 55: 965–967.
- [397] Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012; 56: 129–136.
- [398] Wan P, Yu X, Xia Q. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2014; 20: 425–436.
- [399] Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, et al. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth* 2013; 110: 222–230.
- [400] Dirkmann D, Görlinger K, Dusse F, et al. Early thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: a step towards earlier decision making. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57: 594–603.
- [401] Olde Engberink RHG, Kuiper GJAJM, Wetzels RJH, et al. Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 210–216.
- [402] Meyer MAS, Ostrowski SR, Sørensen AM, et al. Fibrinogen in trauma, an

- evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res* 2015; 194: 581–590.
- [403] Song J-G, Jeong S-M, Jun I-G, et al. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2014; 112: 290–297.
- [404] Hashir A, Singh SA, Krishnan G, et al. Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anaesth* 2019; 63: 21–25.
- [405] Rugeri L, Levrat A, David JS, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost JTH* 2007; 5: 289–295.
- [406] Mohammed M, Fayed N, Hassanen A, et al. Rotational thromboelastometry and standard coagulation tests for live liver donors. *Clin Transplant* 2013; 27: E101-108.
- [407] Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Investig Clínica* 2015; 56: 432–454.
- [408] Spiezia L, Radu C, Marchioro P, et al. Peculiar whole blood rotation thromboelastometry (Rotem) profile in 40 sideropenic anaemia patients. *Thromb Haemost* 2008; 100: 1106–1110.
- [409] Ogawa S, Szlam F, Bolliger D, et al. The impact of hematocrit on fibrin clot formation assessed by rotational thromboelastometry. *Anesth Analg* 2012; 115: 16–21.
- [410] Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, et al. The in vitro effects of fibrinogen concentrate, factor XIII and fresh frozen plasma on impaired clot formation after 60% dilution. *Anesth Analg* 2008; 106: 1360–1365.
- [411] Solomon C, Cadamuro J, Ziegler B, et al. A comparison of fibrinogen measurement methods with fibrin clot elasticity assessed by thromboelastometry, before and after administration of fibrinogen concentrate in cardiac surgery patients. *Transfusion (Paris)* 2011; 51: 1695–1706.
- [412] Gligorijević N, Minić S, Križáková M, et al. Structural changes of fibrinogen as a consequence of cirrhosis. *Thromb Res* 2018; 166: 43–49.

- [413] Mosesson MW, DiOrio JP, Hernandez I, et al. The ultrastructure of fibrinogen-420 and the fibrin-420 clot. *Biophys Chem* 2004; 112: 209–214.
- [414] Nieuwenhuizen W. Biochemistry and measurement of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl A: 6–10; discussion 10.
- [415] Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, et al. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003; 121: 396–404.
- [416] Gertler R, Wiesner G, Tassani-Prell P, et al. Are the point-of-care diagnostics MULTIPLATE and ROTEM valid in the setting of high concentrations of heparin and its reversal with protamine? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 981–986.
- [417] Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 1995; 6: 743–746.
- [418] Adam S, Karger R, Kretschmer V. Influence of different hydroxyethyl starch (HES) formulations on fibrinogen measurement in HES-diluted plasma. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb* 2010; 16: 454–460.
- [419] Adam S, Karger R, Kretschmer V. Photo-optical methods can lead to clinically relevant overestimation of fibrinogen concentration in plasma diluted with hydroxyethyl starch. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb* 2010; 16: 461–471.
- [420] Ogawa S, Tanaka KA, Nakajima Y, et al. Fibrinogen measurements in plasma and whole blood: a performance evaluation study of the dry-hematology system. *Anesth Analg* 2015; 120: 18–25.
- [421] Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007; 105: 905–917.
- [422] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care Lond Engl* 2019; 23: 98.