

**DETERMINACION DE PREDICTORES ASOCIADOS A
SANGRADO INTRAOPERATORIO Y COMPORTAMIENTO
TRANSFUSIONAL DURANTE TRANSPLANTE HEPATICO EN LA
FUNDACION CARDIOINFANTIL**

**DR FREDY DANILO MUNAR GONZALEZ
RESIDENTE ANESTESIA**

**DR FELIX RAMON MONTES
CARDIOANESTESIOLOGO FCI**

**DR JOSE DOMINGO RINCON
CARDIOANESTESIOLOGO HUM**

Fundacion Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Departamento de Anestesiología

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Quirúrgicas

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Quirúrgicas

FUNDACION CARDIO INFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
Departamento de Anestesia

**DETERMINACION DE PREDICTORES ASOCIADOS A SANGRADO
INTRAOPERATORIO Y COMPORTAMIENTO TRANSFUSIONAL DURANTE
TRANSPLANTE HEPATICO EN LA FUNDACION CARDIOINFANTIL**

Investigación de Posgrado

Fredy Danilo Munar Gonzalez
Félix Ramón Montes Romero
José Domingo Rincón

Asesor Metodológico:

Johnny Beltrán, MD

Asesor Estadístico:

Milciades Ibáñez

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

A la Fundación Cardio Infantil por ser un centro de enseñanza excepcional, sus pacientes y los tratantes.

Al personal de archivos médicos por su valiosa colaboración durante la recolección de los datos.

Especialmente a mis padres, mi esposa y mi hijo cuya presencia es un constante estímulo a continuar y por sacrificar mucho de su tiempo para dedicarlo a esta investigación.

GUIA DE CONTENIDO

1. Introducción	8
2. Marco Teórico	11
3. Justificación	21
4. Descripción del problema	22
5. Objetivos	23
5.1. Objetivo general.	
5.2. Objetivos específicos.	
6. Hipótesis	24
7. Materiales y Métodos	25
7.1. Población y muestra	
7.2. Variables	
7.3. Métodos Operacionales	
7.4. Métodos Estadísticos	
7.5. Métodos de Recolección	
7. Implicaciones Éticas	28
8. Presupuesto	29
9. Resultados	33
11. Discusión	39
10. Conclusiones	42
13. Referencias	43

Tabla 1. Clasificación de Child	11
Tabla 2. Definición y operacionalización de Variables	25
Tabla 3. Factores Preoperatorios	33
Tabla 4. Contingencia de factores Preoperatorios.	34
Tabla 5. Factores Intraoperatorios	34
Tabla 6. Contingencia de factores Intraoperatorios	36
Tabla 7. Modelo Multivariado intraoperatorio y preoperatorio	37
Tabla 8. Modelo Multivariado de factores asociados	37
Tabla 9. Descripción de Unidades Transfundidas	38

La identificación de factores asociados a mayores requerimientos transfusionales preoperatorios e intraoperatorios en pacientes llevados a trasplante hepático, ha sido preocupación de diferentes instituciones que realizan este tipo de procedimiento debido al sangrado excesivo con el que se asocian; Diferentes estudios de otros países han identificado algunas variables relacionadas con el sangrado tanto en preoperatorio como en el intraoperatorio. Demostrar estas variables o definir otras en los procedimientos realizados en nuestro medio es importante para optimizar el número de transfusiones en este tipo de pacientes.

Este estudio se trata de una cohorte de tipo retrospectivo, observacional que pretende encontrar asociaciones entre factores preoperatorios e intraoperatorios con mayores requerimientos transfusionales. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron tabulados en una tabla de Excel tomando datos de las historias clínicas. El grupo fue dividido en 2, aquellos que requirieron 4 o más unidades de GRE (glóbulos rojos empaquetados) y menos de 4 unidades de GRE. Se realizó un análisis bivariado y con los factores estadísticamente significativos se diseñó un análisis multivariado. La información fue tabulada teniendo en cuenta las variables identificadas en la literatura como asociadas con sangrado intraoperatorio e incluimos otras que nos pareció interesante evaluar como el efecto de los antifibrinolíticos y el impacto del uso de tromboelastografía (TEG).

Los datos obtenidos al ser analizados demuestran que factores preoperatorios tales como niveles de hematocrito menor de 30 gm/dl y la albumina menor de 3mg/dl, se asocian con mayores requerimientos transfusionales de GRE en pacientes llevados a trasplante hepático. Así mismo se observa un índice transfusional bajo en este tipo de procedimiento en la fundación cardiointantil al compararlo con los promedios encontrados en estudios similares de otras instituciones.

Palabras Clave: transfusion, hepatic transplant, anesthetic, predicting, blood.

The identification of factors associated with higher preoperative and intraoperative transfusion requirements in patients led to liver transplantation, has been concern from different institutions that perform this procedure due to excessive bleeding associated with; various studies from other countries have identified certain variables bleeding-related both in preoperative and the intraoperative. Demonstrate or define these variables in other procedures performed in our environment is important to optimize the number of transfusions in these patients.

This study is a retrospective cohort rate, observational study aimed to find associations between preoperative and intraoperative transfusion requirements in more. Patients who met the inclusion criteria were tabulated in an Excel table taking data from medical

records. The group was divided in two, those who required four or more units of GRE (packed red blood cells) and less than four units of GRE. A bivariate analysis was conducted and the design factors are statistically significant multivariate analysis. The information was tabulated, taking into account the variables identified in the literature as being associated with intraoperative bleeding and include others that seemed interesting to evaluate the effect of the antifibrinolytic and the impact of using thromboelastograph (TEG).

The data obtained show that once analyzed preoperative factors such as hematocrit levels below 30 gm / dl and albumin less than 3mg/dl, are associated with higher transfusion requirements taken GRE in liver transplant patients. Also there is a low transfusion rate in this type of procedure in the foundation Cardioinfantil when compared with the average found in similar studies from other institutions.

Introducción

En los últimos años, la cirugía de trasplante hepático, ha pasado de ser un procedimiento ocasional, a ser una cirugía cada vez más frecuente y con un número creciente de pacientes en las listas de espera para ser trasplantados.

Desde sus inicios este procedimiento ha estado asociado con sangrado masivo y altas necesidades de transfusiones intra y pos operatorias de todo tipo de hemoderivados, con un impacto directo sobre los buenos resultados a corto y largo plazo del procedimiento^{1,11}; A medida que las instituciones y sus grupos quirúrgicos ganan experiencia, y ascienden en la curva de aprendizaje, la necesidad de transfundir al paciente se reduce, llegando incluso a realizar hasta un 30% de procedimientos sin transfusiones.

La prevención del sangrado excesivo y por ende reducción en las transfusiones, deben ser unos de los objetivos primordiales peri operatorios en la cirugía de trasplante hepático, reduciendo así el tiempo de recuperación, morbimortalidad, menores estancias intrahospitalarias, riesgo de infecciones, disfunción del injerto, y en ultimas mejorando de la sobrevida de los pacientes.

La identificación de factores preoperatorios, e intraoperatorios, asociados con sangrado intraquirúrgico, puede ser una herramienta útil tanto para el anestesiólogo, como para el cirujano, en el planeamiento y optimización de aquellos pacientes que estén en riesgo de mayor sangrado, permitiendo así disponer en ellos de técnicas anestésicas, farmacológicas y de estrategia quirúrgica, encaminados a reducir el sangrado durante el procedimiento.

Reportes previos han encontrado algunas variables independientes tales como edad (> 40 años), hematocrito (< 30 g/dl), INR (> 2), plaquetas (< 70.000), creatinina (> 1.1), albumina (< 3 g/dl), y otros no muy bien definidos como la gravedad de la enfermedad, nivel de bilirrubinas, tiempo quirúrgico prolongado (> 7 horas), uso de antifibrinolíticos y de cristaloides, están relacionadas directamente con mayor sangrado y mayores requerimientos transfusionales, incluyendo dentro de estas factores preoperatorios e intraoperatorios susceptibles de ser mejorados.

En este estudio nosotros queremos evaluar que variables se asocian a mayor riesgo de sangrado en los pacientes que serán llevados a trasplante hepático y como es el comportamiento de las transfusiones en este tipo de procedimientos dentro de nuestra institución, todo orientado a realizar modificaciones que permitan una mejor utilización

de los hemoderivados, permitiendo mejores resultados tanto para el paciente como para la institución, y evitando reservas innecesarias de hemoderivados en aquellos pacientes que se considere de bajo riesgo de sangrado.

Marco Teórico

Es ampliamente conocido que los pacientes con hepatopatía aguda o crónica presentan una serie de alteraciones de la coagulación, expresada tanto en la cantidad como en la calidad de los elementos implícitos en esta, y que este tipo de pacientes presentan un mayor riesgo de sangrado y transfusiones en cirugía.

El sangrado masivo ha sido una de las dificultades técnicas desde que se inició el trasplante hepático en humanos, y se ha encontrado en grupos como el de Stanford, que las transfusiones masivas (4 o más unidades de GRE) en pacientes de trasplante hepático, se asocian a menor supervivencia a un año de los pacientes, así como disfunción temprana del nuevo órgano, aumento en un 15% del riesgo de infección posoperatoria, cinco por ciento más complicaciones pulmonares, y hasta un 50% más de casos de rechazo temprano y tardío del nuevo órgano ^{1, 2,3,4,5, 11, 14,15}.

A pesar de que la mejor comprensión de las alteraciones de la coagulación, así como la aparición de mejores técnicas quirúrgicas y anestésicas han reducido el número de unidades de sangre transfundidas, aún hoy día se requieren cantidades significativas de hemoderivados y reservas en los bancos de sangre para llevar a un paciente a este tipo de procedimiento.

Aunque las estrategias empleadas por los bancos de sangre en cuanto a la conservación y disposición de hemoderivados, son cada día más seguras, estos siguen teniendo un riesgo bajo pero persistente, tanto de transmisión de infecciones, así como de reacciones alérgicas, convirtiéndose en un factor adicional de riesgo en un paciente crítico ².

Durante la cirugía de trasplante hepático, el sangrado predomina en dos puntos claramente identificados como son el periodo de disección del hígado nativo y la reperfusión del nuevo hígado, este sangrado se puede encontrar a nivel de las anastomosis de los vasos sanguíneos o de forma difusa en el lecho capilar ²².

En la última década la cantidad de sangrado intraoperatorio ha venido en disminución, y actualmente entre un 10 – 79% de los pacientes no reciben ningún tipo de transfusión ^{1,2}. El promedio transfusión de la mayoría de instituciones es de 5 unidades de GRE, 6 unidades de PFC (plasma fresco congelado), y 5.1 unidades de plaquetas. ¹⁴.

Muchos estudios de transfusiones en cirugía de trasplante hepático, la mayoría retrospectivos han identificado factores de riesgo preoperatorios independientes tales como el nivel de creatinina, la clasificación de CHILD, INR, hemoglobina

preoperatoria, tiempo de isquemia fría, duración de la fase anhepática, tiempo quirúrgico total, y antecedente de cirugía previa, como los más asociados a altos requerimientos transfusionales.

Otros estudios han identificado otras variables independientes como la edad mayor de 40 años, niveles de hemoglobina < de 10, INR > 2, conteo plaquetario inferior a 70000, creatinina mayor de 1.1, albumina menor de 2.8 mg/ml, y re trasplante, elaborando índices de riesgo transfusional que orientan acerca de las necesidades transfusionales y riesgo de sangrado intraquirúrgico.^{6,16}

Factores como la hipertensión portal, uso de antifibrinolíticos, y temperatura, no han sido bien evaluados, a pesar de que son nombrados en diferentes revisiones como factores de riesgo, debido a que los protocolos de aplicación no están bien definidos³.

Alteraciones en la hemostasia en el paciente con hepatopatía crónica

En el hígado se concentra la función de síntesis de la mayoría de factores de la coagulación, de proteínas inhibitorias (alfa 2 antiplasmina, antitrombina, proteína C y S) y permite la aclaración de los factores activados de la coagulación¹.

Los puntos más importantes de la alteración en la coagulación en paciente con enfermedad hepática son:

- La anemia es frecuente debido a la desnutrición, enfermedad renal asociada y sangrado crónico especialmente por varices esofágicas¹²
- Las alteraciones de la coagulación son causadas por alteraciones en la función y número de plaquetas, síntesis de factores de la coagulación y sus inhibidores, absorción de la vitamina K, síntesis de factores anormales alteraciones en el aclaramiento de factores activados, hiperfibrinólisis, o CID¹².
- A nivel esplénico existe un secuestro de plaquetas y esto se asocia a un déficit de trombopoyetina producida por el hígado⁸.
- La sepsis y la CID (coagulación intravascular diseminada) disminuyen el número de plaquetas y se encuentran defectos en la función de estas.¹²
- Todos los factores de la coagulación son sintetizados en el hígado excepto el factor de Von Willebrand, por lo tanto en los pacientes con enfermedad hepática

terminal todos los factores estarán disminuidos, excepto el F VW, los reactantes de fase aguda, y el fibrinógeno ¹².

- El PT prolongado es una de las variables más importantes para evaluar el grado de afectación hepática siendo un factor pronóstico y de clasificación de los pacientes ¹².
- La fibrinólisis puede ocurrir por bajos niveles de antiplasmina, o alteración en la aclaración del activador tisular del plasminogeno, se observa hasta en un 30% de los pacientes ¹².

Factores de riesgo asociados a transfusiones sanguíneas peri operatorias

1. Factores preoperatorios

1.1. Factores médicos y su efecto en la pérdida quirúrgica

Se debe tener en cuenta que la severidad y cronicidad de la enfermedad, así como la enfermedad renal asociada, anemia preoperatoria, y alteraciones en la hemostasia, son factores que per se están relacionadas con sangrado, por la alteración en la coagulación que se presenta ²³.

La clasificación de Child- Pugh utilizado para observar el grado de disfunción hepática, se basa en 5 variables, a las cuales se les asigna un valor específico, y la suma, lo subclasifica en A (5-6), B (7-9), o C (10-15). Los valores altos como 3, se asocian con mayor mortalidad a 3 meses. Se considera que los CHILD 2 o 3 tienen tendencia a sangrar más en cirugía.

Esta graduación es hecha por el cirujano en la valoración previa del paciente ¹² (tabla 1).

Tabla 1

CLASIFICACION MODIFICADA DE CHILD-PUHG-TURCOTTE			
PUNTUACION			
Variable	1	2	3
Encefalopatía	No	1-2	3-4
Ascitis	No	Leve	Moderada

Tiempo de protrombina (prolongado)	< 4	4-6	>6
Albumina	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirrubina	<2	2-3	>3
CHILD-PUGH , Clase A: 5-6, Clase B: 7-9, Clase C: 10-15.			
Adaptada de Weissner RH et al, MELD and PELD: applications of survival models to liver allocation. Liver Transplant 2001; 7:567-580			

1.2. Anormalidades en la coagulación previas al procedimiento quirúrgico:

Sabemos que el hígado es el mayor órgano de producción de factores de la coagulación, y de proteínas inhibitorias, y juega un papel central como órgano de aclaración de factores de la coagulación activados. La mayoría de los pacientes receptores, tienen trastornos de la coagulación, los cuales pueden ser leves moderados o severos, dependiendo el grado de lesión hepática presente y la patología causante, reconociendo los estados terminales y agudos fulminantes como los de mayor lesión hepatocelular.

Muchos estudios se han realizado tratando de correlacionar las alteraciones en los factores de la coagulación y los requerimientos de hemoderivados en el intra y posoperatorio, encontrando algunas asociaciones interesantes entre estos como el caso del INR, aunque con limitaciones en su aplicación clínica por su sensibilidad y especificidad bajas²³; Valores de INR elevados por encima de 1.6 se asocian a mayores requerimientos de glóbulos rojos, plaquetas y plasma fresco⁷.

La trombocitopenia también es un hallazgo constante en los pacientes con enfermedad hepática, usualmente debida al hiperesplenismo, con disminución en la producción por parte de la médula ósea, y con un promedio de vida media mucho menor¹. Además la función también se ha visto comprometida, siendo mucho menos eficientes que en el paciente sano. Recuentos plaquetarios menores de 100.000 se han encontrado asociados a mayores transfusiones^{2,4}.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica, usualmente se encuentran anémicos, o con hemoglobinas limítrofes, debido tanto a su condición de base, como a episodios de sangrado digestivo alto y enfermedad renal asociada. Los niveles de hemoglobina por debajo de 12 o hematocritos menores de 35 en el preoperatorio, se han asociado a mayores necesidades transfusionales de glóbulos rojos en el intraoperatorio, como quedo demostrado en el estudio realizado por Pulitano y cols^{19, 20, 21}.

En general se encuentra un estado de hipocoagulabilidad el cual se debe a la reducción en la producción de los factores de la coagulación, debido a la alteración de los hepatocitos, y también se encuentran déficit cualitativo especialmente con el fibrinógeno, con una polimerización deficiente ¹. Es también conocido que los pacientes con enfermedad hepática, presenten coagulación intravascular acelerada y fibrinólisis, especialmente en presencia de cuadros infecciosos o de falla circulatoria, y a un desbalance entre el activador tisular del plasminogeno (t-PA), y el inhibidor del activador tisular del plasminogeno (PAI-I).

1.3. Relación peso/talla, edad, hipertensión portal: otros factores como la hipertensión portal, la edad mayor de 40 años, y el índice de masa corporal menor de 30 han sido revisados en estudios como los del Dr. Mckluskey ^{16,21}. Encontrando asociaciones que no han podido ser completamente validadas.

1.4. Cirugía abdominal previa – trasplante previo: los pacientes con antecedentes de cirugía previa en abdomen, así como trasplante hepático previo, representan per se un riesgo alto de sangrado, debido a las múltiples adherencias, que imponen dificultades técnicas en la disección y por el grado de disfunción hepática en el caso de los trasplantados ².

1.5. Alteraciones bioquímicas: pacientes hipoalbuminemicos, representan un factor de riesgo adicional de sangrado, por razones que aun no son muy claras, pero al parecer se relacionan con alteraciones nutricionales ^{6,7}, así mismo niveles de creatinina por encima de 2.0 tienen asociaciones con mayores transfusiones.

2. Factores Intraoperatorios:

Asociada a la coagulopatía de base, durante el transoperatorio ocurren varios fenómenos como lo son la coagulopatía dilucional, los efectos de la heparina, la hipotermia, trombocitopenia y defectos en la función plaquetaria, coagulación intravascular e hipocalcemia, que favorecen la pérdida sanguínea ²³.

Durante la fase anhepática y en la reperusión temprana, la fibrinólisis se convierte en el fenómeno más importante, además de el aumento de los niveles del factor tisular

activador del plasminógeno (activador de la fibrinólisis) originado en la pérdida de la función hepática y liberado también a partir del endotelio isquémico del donante, el cual se relaciona directamente con el tiempo de isquemia^{3,4}.

La coagulopatía post reperfusión tiene un origen multifactorial, primero debido a la hiperfibrinólisis, asociada a la liberación de heparina y de sustancias similares a la heparina a partir de los vasos de el nuevo órgano, así como de las alteraciones plaquetarias tanto en número como en función, y finalmente debido a el secuestro en los sinusoides con reducción en la degranulación.

Otro de los fenómenos durante el transoperatorio es la coagulación intravascular diseminada (CID), la cual ocurre en un bajo grado, y aunque algunos discuten su efecto real sobre la coagulación, parece ser un factor adicional de sangrado⁶.

El proceso del trasplante hepático se divide en 3 etapas críticas a saber.

- **La fase preanhepática** (termina con la oclusión vascular del órgano nativo), en la cual el sangrado puede ocurrir en pacientes con hipertensión portal o cirugía previa, por sección de las colaterales, esto sumado a la hemodilución iatrogénica, y hasta un 25% de los pacientes presentan actividad fibrinolítica³.
- **La fase anhepática** (hasta que el nuevo órgano es reperfundido), en la cual se usa un by pass veno-venoso para reducir el flujo esplácnico, y así las alteraciones circulatorias. Se observa especialmente una hiperfibrinólisis, asociada a un aumento en los niveles de t-PA, por pérdida del aclaramiento hepático, es la fase asociada con mayor riesgo de sangrado y por ende mayor necesidad de transfusiones³.
- **La reperfusión**, en la cual se observa una hiperfibrinólisis franca, con evidencia de sangrado difuso, al parecer debido a la liberación de t-PA por parte del endotelio de los hepatocitos de el nuevo hígado. Esta actividad se va reduciendo progresivamente. Harper y colaboradores han descrito que el daño isquémico del endotelio, puede jugar un papel importante alterando el efecto anticoagulante de la proteína c y antitrombina^{3,23}.

2.1. Técnica quirúrgica y su efecto en la pérdida sanguínea: se encuentran múltiples variables en este aspecto, incluyendo la experiencia del cirujano, el número de cirujanos, y en los últimos años la introducción del by pass veno venoso que reduce la

congestión del lecho esplacnico, y retroperitoneal durante la fase anhepatica, y la preservación de la vena cava inferior con anastomosis cava-cava, también conocida como la técnica del piggy back, la cual ha reducido los tiempos operatorios, y la disección de el espacio retroperitoneal ²³.

2.2. Otros factores asociados: Es bien conocido que la trombosis de la vena porta, la presencia de adherencias inflamatorias posoperatorias, y la hipertensión portal, llevan al desarrollo de circulación colateral, la cual se asocia a mayor sangrado ¹.

Los pacientes en los cuales se realiza el shunt temporal porto cava, se ha demostrado que tienen menos requerimientos de hemoderivados, especialmente plaquetas, así como estancia hospitalaria más corta. ⁵.

Así mismo la heparina liberada a partir del nuevo órgano o de sustancias similares a la heparina liberadas por el endotelio lesionado, produce más anticoagulación en el paciente ¹².

El manejo de la temperatura en cirugía se ha identificado en todos los escenarios como un factor crucial en la coagulación por un efecto directo sobre la hemostasia, al interferir con la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de formación del coagulo, por reducción de la actividad enzimática, se asocia también al uso de hemoderivados fríos durante transfusiones masivas. Datos confirmados por el Dr. Rivard, confirmados por tromboelastografía ¹⁰, revelan que a los 35 grados, se observa ya una alteración en la formación del coagulo, y disminución de la amplitud, este patrón se mantiene progresivamente y a los 16 grados, virtualmente ya no se forma coagulo. Es por esto que la hipotermia se considera un factor modificable, y punto critico dentro de la coagulopatía del paciente quirúrgico ¹².

El manejo de líquidos intraoperatorios y el nivel de PVC (presión venosa central) baja ha sido estudiada ^{11,16} y está demostrado que mantener presiones venosas centrales bajas (menores de 8), especialmente durante la fase anhepatica se asocia a reducción en el número de unidades de glóbulos rojos transfundidas ⁸, y así mismo el estado contrario, es decir la hipervolemia se asocia a mayor tendencia al sangrado, esto segundo al parecer por el efecto de la reducción de los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación dada por la hemodilución. Aunque esta estrategia de reducción de la PVC no ha sido evaluada frente a controles y no es adecuada en pacientes con enfermedad avanzada, o en riesgo de desarrollar falla renal, debe considerarse a usar en el contexto de un paciente con elevado riesgo de sangrado⁸.

Anteriormente, la estrategia de optimizar gasto cardíaco, con generosas cargas de líquidos, para mantener la adecuada perfusión en los órganos durante los periodos de clampeo de la cava han sido cuestionados, y estudios recientes nos muestran la asociación ya conocida entre hipervolemia y sangrado, así como de los efectos que tiene la hemodilución sobre la cascada de la coagulación ^{1,2}.

Lo racional es que los pacientes con cirrosis e hipertensión portal, en quienes existe una alteración en el volumen de distribución, y reserva esplacnica, las expansiones rápidas de volumen congestionan aun mas los vasos sanguíneos y favorecen el sangrado. Sin embargo las estrategias de restricción hídrica favorecen la aparición de falla renal, y aun faltan estudios para definir el valor ideal del estado intravascular.

El uso de nuevas tecnologías, como el TEG (tromboelastografo) la cual apenas se está conociendo en nuestro medio, permiten un monitoreo más rápido, preciso y dirigido de la coagulación; El TEG nos permite ver niveles de fibrinógeno, función plaquetaria, detectar efectos de la heparina, e hiperfibrinólisis, además de la fácil disponibilidad en salas de cirugía y la rapidez del estudio.

El TEG ha mostrado ser un método efectivo de monitoreo de la coagulación en trasplante hepático y cirugía cardíaca ¹³, sin embargo estudios recientes demuestran poca correlación entre el uso de este y el sangrado clínico del paciente, y su campo estaría más orientado hacia la transfusión dirigida de hemoderivados ¹³.

Es bien conocida la variabilidad que se presenta entre diversos profesionales en este caso anestesiólogos en cuanto al momento de inicio de una transfusión, y la cantidad de hemoderivados aplicadas, a pesar de la aplicación de protocolos guía, es definitivo el impacto que la experiencia del anestesiólogo, y sus prácticas transfusionales propias tiene sobre la cantidad de productos transfundidos. Algunos prefieren esperar los resultados de los paraclínicos, u otros son más sujetos a la evidencia clínica. De aquí parte la importancia de las guías clínicas que debe tener la institución para guiar la terapia con hemoderivados en este tipo de procedimientos ¹⁹.

Otro factor para tener en cuenta es el tiempo quirúrgico el cual se ha asociado directamente proporcional el tiempo quirúrgico y el sangrado, y así mismo a mayores requerimientos de plasma fresco y plaquetas ⁷. Tiempos quirúrgicos por encima de las 10 horas, se han relacionado con mayor tendencia al sangrado y transfusiones ²⁰.

2.3. Efecto de las distintas fases del trasplante en el sangrado intraoperatorio:

el tiempo de isquemia fría es el tiempo comprendido entre la retirada del órgano del donante, su colocación y reperfusión en el receptor, no está muy bien determinado el tiempo ideal para reducir el número de transfusiones, pero se considera que tiempos de isquemia menores de 9 horas, reducen los requerimientos transfusionales hasta en un 25% ².

En cuanto a la duración de fase anhepática: nombrado en escasos estudios, pero se considera que tiempos por encima de los 60 minutos, favorecen el sangrado ^{2,20}.

2.4. Efecto de las unidades de hemoderivados transfundidos:

está demostrado por múltiples estudios, que la transfusión de 4 o más unidades de glóbulos rojos se asocia con reducción de la sobrevida en pacientes trasplantados hepáticos ^{2,3,5,7,8}. La variabilidad interinstitucional, se encuentra especialmente con el uso de plasma fresco, y los estudios previos muestran que su uso no depende solamente del sangrado, sino de prácticas individuales, algo similar se ha encontrado para las plaquetas ⁷. Esas inconsistencias podrían ser resultado de las dificultades en el intraoperatorio para guiar y corregir los desórdenes de la coagulación, aunque esta situación ha variado a partir del ingreso del tromboelastograma ¹⁻⁷.

2.5 Uso de antifibrinolíticos:

aunque su uso ha sido bastante controvertido por las complicaciones tromboembólicas, el uso de estos medicamentos ha demostrado una reducción entre 30 a 60% en el número requerimientos de hemoderivados durante cirugía cardíaca y algunos estudios en trasplante hepático nos muestran la misma tendencia especialmente con ácido tranexámico y aprotinina. En la actualidad no existe acuerdo acerca de los esquemas de dosificación, ni en el medicamento a utilizar, pero los meta análisis demuestran menores requerimientos transfusionales y bajo índice de complicaciones. Por recomendación de la FDA, desde hace 8 meses no utilizamos aprotinina, sino ácido tranexámico ¹⁷, debido a las complicaciones cardíacas y renales relacionadas con el uso de el primero.

2.6 Uso del CELL SAVER (salvador de células):

utilizado para reducir el riesgo de transfusiones heterólogas, su uso está aún en discusión por qué no ha mostrado ser costo efectivo, y los pocos estudios han mostrado que los pacientes a quienes se les

coloca requieren mas transfusiones posteriores, probablemente debido a se contamina con material fibrinolítico y residuos de heparina ³.

3. Practicas transfusionales durante el trasplante hepático:

Las amplias variaciones en el uso de los hemoderivados entre instituciones, en situaciones clínicas comparables, en un rango entre 4.3 U por paciente a casos extremos de 40 U por paciente, implicando sobreuso, subutilización o ambos y es generalmente admitido que los desordenes de la coagulación solo necesita corrección, si ellos resultan en un sangrado clínico significativo ¹⁹; Sin embargo la valoración clínica del sangrado microvascular puede ser difícil. Estudios multicentricos han demostrado diferencias transfusionales en diferentes centros, sin embargo no ha sido bien documentada, y esta puede ser debida a características específicas de los pacientes o a diferentes técnicas quirúrgicas. Así mismo otros estudios han mostrado diferencias en cuanto a los criterios de transfusión, técnicas de conservación sanguínea, y monitoreo de la coagulación, lo cual nos obliga a conocer como es nuestro comportamiento dentro de la institución, para luego poder comparar nuestro comportamiento con otras instituciones.

Estudios realizados dentro de la institución ⁹, nos han mostrado una sobre reserva de hemoderivados en los procedimientos de cirugía general, y en los pacientes llevados a trasplante hepático. En el momento en el cual un paciente va a ser llevado a trasplante, se realiza una reserva de 20 unidades de glóbulos rojos, 10 unidades de plasma, 24 unidades de plaquetas, y 10 unidades de crioprecipitados, y realmente la cantidad utilizada esta muy por debajo de estos valores, produciendo alteración en la calidad de los productos, al interrumpir la cadena de frio al ser descongelados, y luego vueltos a congelar, elevando los costos por pruebas de compatibilidad, y además que produce una perdida de oportunidad para otros pacientes que si la requieran.

Dentro de las recomendaciones internacionales, el INDICE TRANSFUSIONAL (IT), debe ser de 2, es decir que se deben usar en promedio el 50% de los hemoderivados que se reserven.

Un estudio previo realizado por personal del banco de sangre ⁹, en el periodo 2007, nos muestra cifras lejanas a esta recomendación, con datos de sobre reserva cercanos al 80% en todos los procedimientos, y en el caso específico de trasplante hepático, solo en el año 2007, se obtuvo un índice transfusional de 6,36, lo cual nos confirma que la

cantidad reservada esta muy por encima de la cantidad transfundida, aunque limitado a glóbulos rojos.

Las guías internacionales recomiendan que cada institución debe elaborar su protocolo de reserva transfusional, basándose en datos históricos, y con actualización permanente, para optimizar la reserva de hemoderivados.

Justificación

Debido al progresivo crecimiento de la fundación cardioinfantil en su programa de transplante hepático, se debe recordar que este tipo de procedimiento se asocia de manera importante a sangrado masivo y por ende a transfusión de productos sanguíneos. El mejor entendimiento fisiológico de los pacientes y de las técnicas quirúrgicas han reducido el número de unidades de glóbulos rojos transfundidas, y por ende reducido la morbimortalidad de los pacientes como lo han comprobado grupos como el de stanford que solamente transfunden el 24% de sus pacientes y la mortalidad se aumenta claramente en los que reciben más de 4 unidades ¹. Las transfusiones de glóbulos rojos varían entre instituciones desde 4.3 unidades por paciente hasta extremos de 43 unidades por paciente ¹. Los factores predictivos permanecen difíciles de determinar, y existen diversos estudios en la literatura médica al respecto como los realizados en Montreal ², donde se han identificado algunas variables que pueden jugar un papel importante en las necesidades de transfusión, y recomiendan realizar estudios intrainstitucionales, para mirar el comportamiento de cada hospital y realizar ajustes necesarios.

El entendimiento de estos factores puede llevar a estrategias que reduzcan la necesidad de transfundir y de forma secundaria la mortalidad a 1 año ¹⁻⁴.

Se hace necesario identificar en nuestra institución que factores predisponen a los pacientes y a los médicos tratantes, a transfundir una mayor cantidad de hemoderivados en ciertos casos, para optimizar y observar el comportamiento general de el uso de productos sanguíneos durante el intraoperatorio de este tipo de cirugía.

Problema

El trasplante hepático, se ha convertido en un procedimiento cada día más frecuente en nuestro medio, y aunque aún no se maneja el volumen de las instituciones internacionales, vemos el aumento progresivo de los casos, lo cual nos obliga a perfeccionar los procesos de selección de pacientes, y de técnicas anestésicas y quirúrgicas intraoperatorias, para permitir un mejor desenlace de los pacientes.

Clásicamente se ha relacionado este tipo de procedimiento con altos requerimientos transfusionales, y sangrado masivo, hasta el punto de que la reserva en el banco de sangre para este tipo de procedimiento es bastante elevada. Esto ha cambiado en los últimos años, debido a la fuerte asociación entre transfusiones masivas y aumento de la mortalidad de los pacientes, y se ha conseguido con la identificación prequirúrgica de pacientes de alto riesgo de sangrado intraoperatorio para permitir su optimización previa, con la adquisición de mayor experiencia, mejores técnicas quirúrgicas y anestésicas, y así mismo la disposición de mejores herramientas diagnosticas para realizar una terapia mas orientada.

En la Fundación Cardioinfantil, se viene desarrollando hace 3 años el programa de trasplantes, y hasta ahora no disponemos de datos, que nos muestren el comportamiento de las transfusiones intraoperatorias en este tipo de pacientes.

Es por esto que hemos tenido el interés de realizar un estudio con los datos disponibles para identificar variables tanto preoperatorios como intraoperatorias, que se relacionen con un mayor sangrado y por ende mayor requerimiento de hemoderivados, y así mismo mirar el comportamiento que tenemos respecto a las transfusiones en este tipo de procedimientos, con esto esperamos identificar pacientes en riesgo, para optimizarlos previamente si es posible, y permitir un mejor uso de los hemoderivados, todo esto pensando en el mejor desenlace de nuestros pacientes.

La pregunta de investigación del estudio fue:

¿Cuales variables pre quirúrgicas e intraquirurgicas se relacionan con el mayor sangrado y mayores requerimientos de hemoderivados en el intraoperatorio de los pacientes llevados a trasplante hepático, en la Fundación Cardioinfantil?

Objetivos

Objetivo General

- Identificar factores asociados preoperatorios e intraoperatorios con mayores requerimientos transfusionales en pacientes llevados a trasplante hepático.

Objetivos Específicos

- Establecer la asociación entre el factor preoperatorio, en las variables demográficas, antropométricas y paraclínicas con el mayor requerimiento transfusional y de hemoderivados
- Determinar la asociación entre las variables intraoperatorias hemodinámicas, ambientales, y de práctica individual con el mayor requerimiento transfusional y de hemoderivados
- Determinar el comportamiento individual de los diferentes anestesiólogos respecto al número de unidades transfundidas.
- Evaluar la asociación de las estrategias farmacológicas como el uso de antifibrinolíticos, metas de PVC bajas o reducción de tiempos quirúrgicos tienen sobre el sangrado intraoperatorio y necesidad de transfusiones.
- Determinar la relación de las variables que en conjunto explican el mayor requerimiento transfusiones y de hemoderivados

Hipótesis

Existen variables independientes tanto en el preoperatorio como en el intraoperatorio que se relacionan con mayor sangrado intraquirúrgico, y mayores necesidades transfusionales, las cuales si se identifican son susceptibles de ser modificadas u optimizadas si es el caso, además de que la identificación de pacientes con mayor riesgo de sangrado nos permite utilizar estrategias de reducción de sangrado como lo son los antifibrinolíticos, cell saver, y otros.

Metodología

Tipo De Estudio

Se diseñó un estudio de cohorte tipo retrospectivo, observacional. Las exposiciones están conformadas por las variables preoperatorias e intraoperatorias y el desenlace principal fue las unidades transfundidas.

Debido a que el número de pacientes es pequeño, no consideramos realizar un estudio de casos y controles, el cual sería interesante realizar en un estudio futuro.

Población

Diana o blanco

Pacientes llevados a trasplante hepático en la fundación Cardio Infantil 2003-2007.

Sujetos elegibles

Criterios de selección

Criterios De Inclusión

- Paciente sometido a trasplante hepático en la Fundación cardiointantil
- Independiente de edad y género

Criterios De Exclusión

- Información incompleta en las variables principales del estudio.

Muestra

El muestreo fue consecutivo o secuencial de los pacientes que cumplieron los criterios de selección en el periodo 2003 hasta 2007.

El tamaño de muestra fue de 39 pacientes.

Tabla 2 Definición y operacionalización de Variables de estudio

VARIABLE	Def Conceptual	Def Operativa	DEFINICION Y UNIDAD DE MEDIDA	Categoría
Edad	Años	Edad en años cumplidos en el momento de la cirugía	Cuantitativa	
Peso	Kilogramos	Peso en el momento de la cirugía	Cuantitativa	
Talla	Centímetros		Cuantitativa.	
Sexo	Genero	Sexo biológico	Cualitativa	1.Femenino 2.Masculino
Antecedente de Cirugía Abdominal			Cualitativa	1.Si 2.No
Trasplante Hepático Previo			Cualitativo	1.Si 2.No
Hemoglobina Inicial.	Valor en g/dl	Normal mayor de 10.	Cuantitativa.	
Recuento Plaquetario Inicial.		Normal mayor a 100.000	Cuantitativa.	
INR Inicial	Índice estandarizado de anticoagulación	Normal menor de 1.4 Anormal mayor de 1.5	Cuantitativa.	
Albumina Inicial		Normal mayor de 3 Anormal menor de 3	Cuantitativa.	
Creatinina Inicial	Medición de función renal	Normal por debajo de 1	Cuantitativa.	
Bilirrubina Total Inicial	Medición de función hepática	Normal menor de 1	Cuantitativa.	
CHILD PUGH	Índice de medición de gravedad de la enfermedad hepática	Grado de falla hepática, entre mayor se considera más enfermo	Cualitativo Ordinal	1 2 3
Hipertensión portal	Complicación de falla hepática	Su presencia nos habla de enfermedad avanzada	Cualitativa	1.Si 2.No
Anestesiólogo	Especialista en	El numero que	Cualitativa	Del 1 al 6

	anestesiología	corresponde a cada anesestiólogo		
Duración Total de Cirugía	Tiempo quirúrgico	Tiempo en horas de anestesiar a trasladó de paciente a UCI	Cuantitativa.	
Tiempo de Isquemia Fría	Tiempo entre el retiro del órgano del donante y su colocación en el receptor	Tiempo en horas	Cuantitativa.	
Duración de fase Anhepática.	Tiempo hasta que reperfundé el nuevo órgano	Tiempo en horas	Cuantitativa.	
PVC promedio	Medición de la presión venosa central	Es un numero cuya normalidad está entre 8 y 12	Cuantitativa.	
Temperatura Promedio.		Grados centígrados	Cuantitativa.	
Uso de TEG	Tromboelastografo, es un aparato que permite una valoración mucho más exacta de las alteraciones de la coagulación de los pacientes	Uso de TEG intraoperatorio	Cualitativo	1.Si 2.No
Unidades de Plaquetas Transfundidas.	Unidad	Unidades absolutas	Cuantitativa.	
Unidades de Glóbulos Rojos Transfundidas.		Unidades mayores de 4 se considerara como riesgo	Cualitativo.	≥ 4 Riesgo < 4 Sin riesgo
Unidades de Plasma Transfundidas.			Cuantitativa.	
Unidades de Crioprecipitados Transfundidas.			Cuantitativa.	
Cantidad Total de Cristaloides			Cuantitativa.	
Uso de Antifibrinoliticos			Cualitativo	1.Si 2.No

*A: leve, B/C moderado/ severo.

**

Implicaciones Éticas

Este tipo de estudio no implica ningún tipo de intervención sobre los pacientes, debido a que se basa en la revisión y descripción de datos tomados de las historias clínicas.

El estudio de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología. Los procedimientos efectuados se realizaron de conformidad con las normas éticas para experimentación humana establecidas por éste comité y por la declaración de Helsinki.

Presupuesto

Fondos	Fundación Cardio	Investigadores y
Ítem	Infantil	Patrocinio
Gastos de Personal	0	\$ 100.000
Materiales y suministros	0	\$ 100.000
Insumos médicos	0	0
Análisis de datos	0	\$ 600.000
Servicios Técnicos	0	\$ 100.000
Imprevistos	0	\$ 200.000
Papelería y Copias	0	\$ 200.000
Equipos	0	\$ 000.000
TOTAL	0	\$ 1'300.000

Métodos

Previa autorización del comité de ética médica, la información se obtuvo directamente de los record de anestesia, valoraciones pre quirúrgicas y paraclínicos de ingreso inmediatamente previo al inicio del procedimiento quirúrgico.

La misma preparación anestésica fue usada en todos los pacientes, según el protocolo elaborado en la institución, con algunas diferencias en cuanto al uso de Antifibrinolíticos (aprotinina o ácido tranexámico), y su dosificación, los cuales se dejan a criterio médico.

El monitoreo de todos los pacientes fue realizado de forma similar, con acceso venoso periférico, central, catéter de swan – ganz y línea arterial.

Se utilizó para la monitoria electrocardiograma, pulsoxímetro, capnógrafo, monitoreo de temperatura esofágica, tensión arterial invasiva, presión venosa central, sonda vesical, y manta térmica.

No se aplicó ningún protocolo específico para transfusión de hemoderivados, y el Cell Saver se utilizó en 5 pacientes con sangrado masivo intraoperatorio.

La información se cruzó y se complementó con datos de los registros del banco de sangre, acerca de cantidad de hemoderivados solicitados según protocolo de la Fundación Cardioinfantil y hemoderivados utilizados únicamente durante el intraoperatorio.

Información como el uso del by pass venovenoso y la experiencia del cirujano, si bien es cierto que son importantes de evaluar, no se tuvo en cuenta debido a que en todos los pacientes fueron operados por el mismo cirujano, y este utiliza el by pass venovenoso en todos sus casos.

La información fue tabulada teniendo en cuenta las siguientes variables, las cuales han sido identificadas en la literatura como relacionadas con sangrado intraoperatorio, y además incluimos otras que nos pareció interesante evaluar como el efecto de los antifibrinolíticos y el impacto del uso de tromboelastógrafo (TEG).

Se realizó un análisis univariado y multivariado de todos los datos analizados.

Para el análisis multivariado el grupo se dividió en 2 grupos a saber, aquellos que requirieron 3 o menos unidades de glóbulos rojos, versus el grupo que requirió 4 o más de 4 unidades de glóbulos rojos, esto tomando de base los estudios previos quienes toman las mismas cifras de transfusiones para definir el sangrado masivo.

Para el análisis del grupo de anestesiólogos estos se dividieron en 3 grupos: el grupo de los que transfundieron menos de 3 unidades de GRE, los que transfundieron más de 4 U de GRE, y los que transfundieron únicamente plasma.

Plan de Análisis

Se digito en Microsoft Excel versión 2007 y se analizo en el programa estadístico para ciencias sociales SPSS versión 15.0

Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Las variables cuantitativas por medio de medidas de tendencia central como el promedio y medidas de dispersión como la desviación estándar, la homogeneidad se midió por medio del coeficiente de variación CV en donde 0 al 10% es homogéneo, 10.1 al 20% medianamente heterogéneo y mayor al 20% heterogéneo.

Para determinar diferencias de promedios se utilizo la prueba t-student para muestras independientes y para determinar asociación se utilizo la prueba estadística Chi cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher.

Para determinar asociaciones controlando variables se utilizo el método de regresión logística con el método introducir y el método hacia atrás de Wald. En todas las pruebas se utilizo el nivel de significancia del 5%.

Recolección de datos

Búsqueda en historias clínicas de la FCI, de donde se extraen los datos consignados en el record de anestesia, se tabulan en el software y se elabora la tabla de Excel.

Procedimiento

Se realizó una búsqueda en medline, combinando las palabras "liver transplantation", "transfusión", y "blood loss", escogiendo los estudios más relevantes.

Se estudió la literatura escogida y se seleccionaron los factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios incluyendo valores de tiempos de coagulación, edad, sexo, grado de hepatopatía, tiempo quirúrgico, tiempo de isquemia del órgano, etc.

Se revisaron las historias clínicas y registros de anestesia de cada paciente.

En la cirugía de trasplante hepático, se tiene un protocolo de monitorización, que incluye la parte no invasiva (EKG, SaO₂, temperatura nasotraqueal, sonda vesical), e invasiva (línea arterial, catéter de swan – ganz, líneas venosas de alto flujo), los medicamentos a utilizar están estandarizados, con variaciones únicamente en cuanto al peso y gravedad de la enfermedad del paciente. El uso de la aprotinina, se recomienda en el protocolo a unas dosis preestablecidas, pero su aplicación depende solamente del criterio del anesmiólogo. El TEG se utilizó solo en algunos casos por ser un equipo en demostración.

Resultados

La cohorte de estudio la conformaron 39 pacientes con trasplante hepático, ningún paciente se excluyó de la muestra, los cuales fueron divididos en 2 grupos, aquellos que requirieron 4 o más unidades de glóbulos rojos correspondiente a 17 pacientes (43.58%), y aquellos que requirieron menos de 4 unidades de glóbulos rojos 22 pacientes (56.42%).

Características demográficas y antropométricas

El sexo predominante fue masculino con un 53.8% (n=21). La edad promedio fue de 46.28 ± 14.9 años, la mínima edad fue de 19 y la máxima de 68, la variabilidad fue heterogénea (CV=32.2%). La talla promedio fue de $1,64 \pm 0.08$ mts con un mínimo de 1.50 y un máximo de 1.80 mts, la variabilidad fue homogénea (CV=4.8%). Con respecto al peso el promedio fue de 64.51 ± 11.35 kg con un mínimo de 47 y un máximo de 93 kg, con una variabilidad medianamente homogénea (CV= 17.6%).

No se encontraron asociaciones significativas entre las características antropométricas ni demográficas de los 2 grupos y los mayores requerimientos de transfusiones.

Antecedentes

Con antecedentes de cirugía abdominal se encontró el 48.7% (n=19) de nuestra población y con antecedentes de trasplante hepático el 15.4% (n=6), no se encontró relación clara entre el antecedente de cirugía abdominal o de trasplante hepático previo con mayores requerimientos de glóbulos rojos intraoperatorios.

Factores Preoperatorios

Analizando los datos encontramos que en factores identificados en otros estudios como significativos como lo es el recuento plaquetario, el INR, y la bilirrubina no se encontraron diferencias significativas a pesar de tener un promedio de INR alto (1.8) en el grupo que requirió más de 4 u de GRE. El promedio de plaquetas fue muy similar en ambos grupos ($136.111,76 \pm 72341,01$ Vs $122.000 \pm 58092,18$), y en el caso de la bilirrubina no es estadísticamente significativa, pero se acerca al valor de p (0,063).

Se encontró una relación significativa con mayor requerimiento transfusional y de hemoderivados (≥ 4 vs. < 4) en factores como el menor hematocrito inicial (menor de

30) y nivel menor de albumina inicial (menor de 3.0), en los demás factores no se encontraron diferencias significativas. (Tabla 3)

Tabla 3. Factores Preoperatorios

	G.	N	Prom ± d.e. Todo el	Prom±d.e	Diferencias	Valor p
	Rojos		grupo		Prom	
Edad	≥4	17	46,28±14,92	43,35±16,63	-5,193	0,287
	<4	22		48,55±13,4		
Peso	≥4	17	64,51±11,35	60,82±9,38	-6,54	0,074
	<4	22		67,36±12,11		
Talla	≥4	17	1,64±0,08	1,64±0,08	-0,00123	0,962
	<4	22		1,64±0,08		
Hematocrito inicial	≥4	17	35,15±9,44	30,78±9,43	-7,7553	0,009**
	<4	22		38,53±8,11		
Recuento plaquetario inicial	≥4	17	128151,28±64176,98	136111,76±72341,01	14111,765	0,503
	<4	22		122000±58092,18		
INR inicial	≥4	17	1,85±1	2,21±1,41	0,639	0,084
	<4	22		1,57±0,31		
Albumina inicial	≥4	17	3,12±0,72	2,81±0,69	-0,5532	0,015*
	<4	22		3,36±0,65		
Bilirrubina total inicial	≥4	17	4,73±4,57	6,27±5,18	2,73358	0,063
	<4	22		3,54±3,73		
Creatinina inicial	≥4	17	0,9±0,38	0,83±0,43	-0,1206	0,345
	<4	22		0,95±0,33		

*Nivel de significancia al 0.05 ** Nivel de significancia al 0.01

Con respecto a los factores categóricos preoperatorios no encontramos ninguna diferencia entre los géneros de los pacientes, En cuanto a la clasificación de CHILD tampoco se encontraron diferencias, pero es interesante ver que en el grupo CHILD 3 (17,9%) que son los pacientes más enfermos de un total de 7, 5 de ellos requirieron más de 4 u de GRE(71,4%); También se encontró asociación significativa en hipertensión portal, teniendo en cuenta que el 69.2% de los pacientes llevados a trasplante la presenta y de estos el 90.4% requirieron algún tipo de transfusión (p < 0.008). (Tabla 4)

Tabla 4. Tablas de Contingencia de Factores Preoperatorios

		Todo	Glóbulos Rojos		Valor p
		el grupo	≥4	<4	
Sexo, n (%)	Femenino	18(46.2%)	9(50.0%)	9(50.0%)	0.455
	Masculino	21(53.8%)	8(38.1%)	13(61.9%)	
Child Pugh Inicial, n (%)	1	9(23.1%)	3(33.3%)	6(66.7%)	0.249
	2	23(59%)	9(39.1%)	14(60.9%)	
	3	7(17.9%)	5(71.4%)	2(28.6%)	
Hta Portal, n (%)	Si	27(69.2%)	8(29.6%)	19(70.4%)	0.008**
	No	12(30.8%)	9(75.0%)	3(25.0%)	

*Nivel de significancia al 0.05

** Nivel de significancia al 0.01

Factores Intraoperatorios

Dentro de los factores intraoperatorios encontramos un promedio de duración de la anestesia de $9,33 \pm 1,98$ horas, con tiempos de isquemia fría de $9 \pm 2,11$ horas, y duración promedio de la fase anhepática de $94.87 \pm 31,12$ minutos; Valores como la presión venosa central y cantidad total de cristaloides fueron muy similares en ambos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro intraoperatorio y es llamativo el caso de la temperatura promedio, la cual no se pudo determinar si existen o no diferencias (**Tabla 5**)

Tabla 5. Factores Intraoperatorios

	G.	n	Prom ± d.e.	Prom±d.e	Diferencias	Valor p
	Rojos		Todo el grupo		Prom	
Duración de la anestesia en horas	≥4	17	9,33±1,98	9,71±2,25	0,671	0,299
	<4	22		9,04±1,73		
Tiempo de isquemia fría en horas	≥4	17	9±2,11	9,59±2,2	1,038	0,13
	<4	22		8,55±1,98		
Duración fase anhepática en minutos	≥4	17	94,87±31,12	91,59±27,9	-5,821	0,569
	<4	22		97,41±33,82		
Presión venosa central	≥4	17	11,15±2,92	11,06±3,09	-0,168	0,861
	<4	22		11,23±2,84		
Temperatura en grados centígrados	≥4	17	35,92±0,75	35,65±0,87	-0,4698	0,052
	<4	22		36,12±0,59		
Cantidad total de cristaloides	≥4	17	8871,79±3946,55	9764,71±4848,06	1582,888	0,219
	<4	22		8181,82±3021,93		

*Nivel de significancia al 0.05

** Nivel de significancia al 0.01

Dentro de los factores intraoperatorios categóricos analizados, llama la atención que el uso del tromboelastografo en el 41% de los pacientes, de estos solo el 31.1% requirió más de 4 u GRE comparado con el 52% de los pacientes en quienes no se utilizo el TEG y que requirieron más de 4 u GRE, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo; no se encontraron diferencias de peso estadístico en ninguno de los otros parámetros como el anestesiólogo y el uso de los antifibrinolíticos, estos últimos por el contrario muestran que se utilizaron en el 48.3% de los pacientes que requirieron más de 4 unidades de glóbulos rojos, lo cual resulta contradictorio. (**Tabla 6**)

Tabla 6. Tablas de Contingencia de Factores Intraoperatorios

	Todo el grupo	Glóbulos Rojos		Valor p	
		≥4	<4		
Anestesiólogo, n (%)	1	7(17.9%)	3(42.9%)	4(57.1%)	0.357
	2	7(17.9%)	5(71.4%)	2(28.5%)	
	3	4(10.3%)	2(50%)	2(50%)	
	4	5(12.8%)	2(40%)	3(60%)	
	5	8(20.5%)	1(12.5%)	7(87.5%)	
	6	8(20.5%)	4(50%)	4(50%)	
Uso de TEC, n (%)	Si	16(41.0%)	5(31.3%)	11(68.8%)	0.195
	No	23(59.0%)	12(52.2%)	11(47.8%)	
Uso de antifibrinolíticos, n (%)	Si	33(84.6%)	16(48.5%)	17(51.5%)	0.206
	No	6(15.4%)	1(16.7%)	5(83.3%)	

*Nivel de significancia al 0.05

** Nivel de significancia al 0.01

Modelo Multivariado

Introduciendo al modelo las variables clínicamente significativas y las estadísticamente significativas, estas no se encontraron asociadas al número de unidades de glóbulos rojos transfundidas controlando las demás covariables. (**Tabla 7**)

Tabla 7. Modelo multivariado de factores preoperatorios e intraoperatorios

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Albumina inicial	,003	1,029	,000	1	,997	1,003	,133	7,541
INR inicial	2,253	1,371	2,701	1	,100	9,519	,648	139,842
Childpughinicial			1,472	2	,479			
Childpughinicial(1)	-							
	2,095	2,353	,793	1	,373	,123	,001	12,383
Childpughinicial(2)	-							
	1,725	1,422	1,472	1	,225	,178	,011	2,892
Bilirubinatotalinicial	,051	,147	,122	1	,727	1,053	,790	1,403
Recuentoplaquetarioinicial	,000	,000	,781	1	,377	1,000	1,000	1,000
Temperaturaengradoscentigrados	,177	1,009	,031	1	,861	1,193	,165	8,626
Hematocrito inicial	-,060	,051	1,372	1	,241	,942	,852	1,041
Hipertensionportal	-							
	2,266	1,499	2,286	1	,131	,104	,005	1,957
Constante	-							
	6,580	35,769	,034	1	,854	,001		

Al utilizar un modelo para eliminar las variables menos significativas, se encontró asociado al número de unidades de glóbulos rojos transfundidas parámetros como el hematocrito inicial y la hipertensión portal, resultados similares a los obtenidos al analizarlos de forma individual (**Tabla 8**)

Tabla 8. Modelo multivariado de factores asociados preoperatorios e intraoperatorios

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Hematocrito inicial	-0,091346657	0,044240497	4,263294333	1	0,038944328	0,912701262	0,83689519	0,995373858
Hipertensión portal	-1,801466103	0,829483755	4,716680071	1	0,029871363	0,165056721	0,032476959	0,838863049

Con respecto a las unidades transfundidas se observó que todas tuvieron un comportamiento heterogéneo, con un máximo de 12 unidades de glóbulos rojos y un uso excesivo de otros hemoderivados como el caso en el cual se utilizaron 20 unidades de crioprecipitados. Se observan valores promedios de transfusión como 6,4 unidades de plasma, 3,79 unidades de glóbulos rojos, 3,54 de crioprecipitados, y 5,79 unidades de plaquetas, cercanas a cifras de otros centros de trasplante como se discutirá posteriormente (**Tabla 9**)

Tabla 9. Estadística descriptiva de unidades transfundidas

	Mín	Máx	Prom±d.e.	CV %	Clasificación
Unidades de plasma transfundidas	0	18	6,49±5,19	79,93	Heterogéneo
Unidades de glóbulos rojos transfundidos	0	12	3,79±3,5	92,31	Heterogéneo
Unidades de crioprecipitados transfundidas	0	20	3,54±5,61	158,66	Heterogéneo
Unidades de plaquetas transfundidas	0	32	5,79±8,91	153,7	Heterogéneo

Discusión

La cirugía de trasplante hepático ha pasado de ser un procedimiento ocasional a ser una cirugía con una creciente frecuencia en nuestro medio. Este procedimiento implica el manejo de pacientes con complejas alteraciones en la coagulación y múltiples variables técnicas transoperatorias, las cuales se han relacionado clásicamente con sangrado importante en cirugía y por ende con transfusiones de glóbulos rojos y otros hemoderivados hasta en un 75% de los casos. Sería deseable identificar cuáles de estas alteraciones y variables son las más relacionadas con las transfusiones, identificando posibles predictores para realizar una optimización preoperatoria y mejorar la sobrevida de los pacientes.

En la determinación de predictores asociados a sangrado intraoperatorio en trasplante hepático encontramos que en promedio se transfundieron 3.7 unidades de GRE/paciente, 6.4 u de plasma, 3.54 u de crioprecipitados y 5.79 u de plaquetas, demostrando una frecuencia de transfusión por debajo de lo reportado previamente por la literatura en otros centros (4.3 unidades/paciente GRE, 6 u plasma y 5.1 u de plaquetas respectivamente), lo que consideramos es debido a la actitud más conservadora en términos generales frente al uso de hemoderivados. En general se observa un comportamiento heterogéneo de todos los hemoderivados, probablemente debido a la falta de protocolo de inicio de transfusiones claro y a las prácticas individuales de cada anestesiólogo como lo discutiremos posteriormente.

Analizando factores preoperatorios observamos que al realizar el análisis multivariado, se encuentra una asociación importante entre el valor del hematocrito inicial bajo (menor de 30) con mayores requerimientos transfusionales, siendo el promedio en el grupo que requirió 4 o más unidades de GRE de $30,78 \pm 9,43$ g/dl ($p < 0.009$), lo cual es de esperar y se relaciona con hallazgos similares de la literatura, aunque otros estudios realizados han encontrado datos contradictorios al respecto^{2,6,16}; Otro factor que encontramos asociado a mayores requerimientos transfusionales fue el nivel de albumina bajo (menor de 3) con un promedio de $2,81 \pm 0,69$ gm ($p 0.015$) en el grupo con requerimiento de 4 o más unidades de GRE. En cuanto a los demás factores evaluados tales como los parámetros antropométricos y demográficos, así como las variables bioquímicas como INR, creatinina, bilirrubina, estaticación de la enfermedad, no se encuentra asociación significativa en este estudio, aunque valores

como el de la bilirrubina ($p = 0.063$) y el INR ($p = 0.084$) se acercan, lo cual llama la atención especialmente en el valor del INR, que tuvo un promedio alto (1.8) en el grupo de mayor transfusión y ha sido en otros estudios una de las variables predictivas fuertes de sangrado a optimizar en el preoperatorio.

Valores muy similares se observan en el preoperatorio respecto a niveles de plaquetas, y creatinina; Un hallazgo interesante, pero contrario a lo esperado es respecto a la presencia de la hipertensión portal, la cual se encuentra presente en el 69.2% de los pacientes llevados a trasplante y de estos el 90.4% requirieron algún tipo de transfusión ($p < 0.008$), pero lo llamativo es que no se encontró asociada de forma significativamente estadística a el grupo de mayores requerimientos transfusionales, lo cual es opuesto a lo descrito por el Dr. De Boer¹⁻⁶ aunque este comportamiento no es fácil de explicar pensamos que este resultado pueda deberse a la muestra pequeña de nuestra cohorte. En cuanto al CHILD, observamos que aquellos pacientes más enfermos (CHILD 3) tienden a requerir transfusiones mucho mayores hasta en un 70.3% de los pacientes, pero aunque este predictor no tuvo significancia estadística, vale la pena tenerlo en cuenta en estudios futuros.

Dentro de los factores intraoperatorios encontramos un promedio de duración de la anestesia ($9,33 \pm 1,98$ horas) mayor a lo descrito por Theo y DeBoer en grandes centros con promedios reportados de 7.5 horas y tiempos de isquemia fría de $9 \pm 2,11$ horas, y duración promedio de la fase anhepática de $94.87 \pm 31,12$ minutos, similares a otros sitios; No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro intraoperatorio, con valores muy similares en cuanto a cristaloides, PVC, y temperatura. De los factores intraoperatorios categóricos analizados, llama la atención que el TEG se utilizó en el 41% de los pacientes, de estos solo el 31.1% requirió más de 4 u GRE comparado con el 52% de los pacientes en quienes no se utilizó el TEG y que requirieron más de 4 u GRE, aunque este hallazgo no fue estadísticamente significativo nos demuestra que el uso del TEG permite una transfusión más orientada y evita sobreuso de hemoderivados. Los antifibrinolíticos nos muestran un resultado contrario al esperado, ya que se utilizaron en el 48.3% de los pacientes que requirieron más de 4 unidades de glóbulos rojos, lo cual sugiere que no reducen los requerimientos transfusionales en pacientes de alto riesgo, a diferencia de los datos presentados por Ozier e al.¹⁷, vale la pena decir que en nuestro estudio no se discriminó cual antifibrinolítico se usó o cual fue su dosificación, esto se sale de los propósitos iniciales

del diseño y sería llamativo para estudios posteriores. No se reportaron datos de complicaciones de tipo alérgico o trombotico por el uso de antifibrinolíticos.

El cell saver se utilizo en solo 2 pacientes y consideramos que no era un dato relevante debido a que no se usa de rutina.

El grupo de los anestesiólogos se comporta de forma poco homogénea respecto a la transfusión de GRE y otros hemoderivados, debido probablemente a que trabajan solos y a la poca definición de los parámetros frente a los cuales iniciar transfusiones; Las diferencias en el número de unidades transfundidas también se atribuye a diferencias en el sangrado quirúrgico y las pérdidas sanguíneas fueron mayores con anestesiólogos que transfundieron cantidades mayores de GRE. Analizamos el caso del anestesiólogo No 2 que realizo 7 casos de los cuales el 71,4% requirió más de 4 unidades de glóbulos rojos indicando una tendencia a transfundir hemoderivados de forma más agresiva, y el anestesiólogo No 6 estuvo en el único caso que no requirió ningún tipo de transfusión, pero así mismo transfundió a más del 50% de sus pacientes, así mismo el anestesiólogo No 3 que transfundió a un mismo paciente plasma, crioprecipitados y plaquetas en una cantidad por debajo de los protocolos, lo cual sugiere que el paciente probablemente no los necesitaba.

Respecto al plasma se observa una gran disparidad, lo que nos indica una práctica mucho más liberal para transfusión de este y un esfuerzo por corregir INR altos que no previenen la transfusión de GRE; Los anestesiólogos numero 4 y numero 5, transfundieron las mayores cantidades de plasma (8.2 y 7.7 unidades/pte respectivamente) en un esfuerzo por reducir la perdida de glóbulos rojos, y también es llamativo que el No 2 tuvo la menos tasa de transfusión de plasma 5.8 u /pte, pero la mayor tasa de transfusión de GRE 4.8 unidades/pte, sin embargo ninguna de las variables analizadas puede explicar este comportamiento; Todas estas variaciones se han descrito también por los doctores Yves y colaboradores¹⁷ en otros grupos de anestesia en publicaciones previas.

A pesar de la heterogeneidad en transfusiones de GRE, el análisis univariado y multivariado no mostro que el anestesiólogo fuera una variable significativa para la transfusión de GRE probablemente debido a los tamaños de las poblaciones de cada anestesiólogo, datos similares se obtuvieron en el estudio de Massicotte y Sassine.²

Dos factores influncian la pérdida de sangre en este tipo de cirugía, el componente mecánico y el bioquímico, para el primero, el más importante se ha identificado que es

el cirujano, pero en nuestro estudio no se puede determinar debido a que es el mismo cirujano en todos los procedimientos, pero sería interesante compararlo con otro cirujano como se ha realizado en otros sitios.

Los factores predictivos para transfusión fueron difíciles de identificar, posiblemente debido al pequeño tamaño de la cohorte y de los subgrupos, sin embargo se identifican algunos factores predictores.

Sería interesante estudiar con grupos mayores para diseñar un trabajo de casos y controles, que permita identificar otros predictores o confirmar los encontrados en nuestro estudio. Las limitaciones de nuestro estudio son el tamaño de la muestra, y algunas variables que no se pudieron medir, como la influencia del cirujano, cada antifibrinolítico específicamente, y el comportamiento transfusional en el posoperatorio temprano.

Conclusión

En conclusión en nuestra cohorte de 39 pacientes llevados consecutivamente a trasplante hepático en la fundación cardiointantil, el número de unidades de GRE transfundidas fue de 3.7 por paciente, y se presento solo un caso que no requirió ningún tipo de transfusión; Los factores predictivos para transfusiones de GRE permanecen difíciles de definir probablemente debido a la gran cantidad de variables que están en concurso y a que es más importante el factor humano en este tipo de procedimiento. El nivel de hematocrito inicial bajo y la albumina inicial baja en los pacientes llevados a trasplante hepático, son factores que se encuentran relacionados con transfusiones masivas de GRE y que son sensibles de optimizar en el preoperatorio, y los pacientes que los presenten se pueden beneficiar del uso de todas las herramientas técnicas, farmacológicas y de monitoreo transoperatorio encaminadas a una reducción en el sangrado y por ende menores transfusiones de hemoderivados.

Bibliografía

1. Yves O. Aline A. Liver Transplant Surgery and Transfusion. *International Clinics of Anesthesia summer* 2004; 42: 147-156.
2. Massicotte L. Pascale M. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesthesia and analgesia*. 2004; 98:1245-1251.
3. Theo HN. Groenland J. Porter D. Liver transplantation and risk of bleeding. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2007;12: 287-294.
4. De Boer MT. Moleenar IQ. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig Surg* 2005; 22: 265 – 275.
5. Suarez-Muñoz Ma, Santoyo J. Transfusión requirements during liver transplantation: impact of temporary portocaval shunt. *Transplantation proceedings* 2006; 38: 2486-2487.
6. MaCluskey S.A. Karkouty K. Derivation of a Risk Index for the Prediction of Massive Blood Transfusion in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1584-1596.
7. Yves O. Pessione F. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesthesia and analgesia* 2003; 97: 671-679.
8. Massicotte L. Lenis S. Effect of Low Central Venous Pressure and Transplantations. *Liver Transplantation* 2006; 12: 117-123.
9. Martinez R, Gonzalez, I. Utilidad de los protocolos de reserva de glóbulos rojos para cirugía. *Revista Colombiana de Anestesia*. 2008; 71-73.
10. Bormanis J. Development of a Massive transfusion protocol. *Transfusion and Apheresis Science* 2008. 55 – 61.

11. Schroeder RA, Johnson LB. Total blood transfusion and mortality after orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1999; 91:329-30
12. Kumaar R. Anesthetic Considerations in patient with Hepatic Failure. *International Clinics of Anesthesia* 2007; 45 – 63.
13. Coakley M, Reddy K, Transfusion Triggers in Orthotopic Liver Transplantation: comparison of the TEG and Conventional test. *J. Cardiothorac Vasc Anesth* 2006. 20: 548 – 553.
14. Ramos E, Dalmau A. Intraoperative Red Blood Cell Transfusion in Liver Transplantation. *Liver Transplant* 2006; 12: 117 – 123.
15. Cacciarelli TV, Keeffe EB. Effect of Intraoperative Blood Transfusion on Patient Outcome in Hepatic Transplantation. *Arch Surg* 1999; 134: 25 – 29.
16. Pulitano C, Arru M. A Risk Score for Predicting Perioperative Blood Transfusion in Liver Surgery. *British journal of surgery*; 94: 860 – 863.
17. Dalmau A, Sabate A. The Prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplant. *Liver Transplant* 2004; 10:279-284.
18. American Society of Anesthesiologists. Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732 – 47.
19. Pulitano C. Hepatic Transplant. *British Journal of surgery*. Jul 2007; 94(7): 860-865.
20. Wiklund R. Transfusions predictors in liver Transplant. *Survey of Anesthesiology*. June 2005; 49 (3):171-172.

21. Grant R. Black N. Predictors of blood utilization during liver transplant. *Transfusion* 47; Suppl 3, sept 2007; 194 A

22. Ozier Y. Klinck J. Anesthetic Management of Hepatic Transplantation. *Current opinion In Anesthesiology* 2008, 21:391-400

23. De Boer, et al. The impact of intraoperative transfusions of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesthesia and analgesia* 2008; 106 (1): 32 – 44.