

**FACTORES DE RIESGO PARA TRANSFUSIÓN INTRAOPERATORIA DE
GLOBULOS ROJOS EN TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL**

DR GERMAN FRANCO-GRUNTORAD
ANESTESIÓLOGO
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIA CARDIOTORÁCICA
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL

DR. GILBERTO MEJIA
CIRUGIA DE TRASPLANTES
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL

DR. JAIRO RIVERA
CIRUGIA DE TRASPLANTES
FUNDACION CARDIOINFANTIL

DR. JUAN PABLO ALZATE
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGIA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

DR. MANUEL CAMILO BALLENTOLE.
RESIDENTE ANESTESIOLOGÍA
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL

BOGOTA, JULIO 2018

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. JUSTIFICACION	7
4. MARCO TEORICO	8
5. OBJETIVOS	19
6. METODOLOGIA	20
7. RESULTADOS	31
8. DISCUSIÓN	39
9. CONCLUSIÓN	45
10.ANEXOS	46
11. BIBLIOGRAFIA	49

1. RESUMEN

Introducción: El trasplante hepático es un procedimiento salvador en pacientes con patología hepática terminal. La hemorragia que requiere transfusión de glóbulos rojos empaquetados (GRE) es una de las complicaciones más frecuentes y se asocia con un aumento de la morbimortalidad.

Objetivo: Identificar factores de riesgo asociados a la transfusión de GRE durante el intraoperatorio en los pacientes adultos sometidos a trasplante hepático en la Fundación CardiInfantil.

Métodos: Estudio analítico de casos y controles, se dividió la población de pacientes que fueron llevados al procedimiento en aquellos que requirieron transfusión de GRE y aquellos que no, se analizaron factores de riesgo identificados y conductas que podrían disminuir la probabilidad de transfusión de GRE. La población de referencia fueron los pacientes en quienes se realizó trasplante hepático ortotópico durante 2013-2017.

Resultados: Se identificaron 190 procedimientos, la frecuencia de transfusión de GRE fue de 54,2%, posterior al análisis multivariado contrario a lo que había sido concluido por otros investigadores el uso de salvador de células se comportó como factor de riesgo; coincidiendo con lo reportado por otros grupos de trasplante hepático el tiempo de fase anhepática superior a 50 minutos, edad del donante mayor a 39,5 años y como factor protector hemoglobina (Hb) mayor a 12,6 g/dl siendo este último parámetro el que puede ser optimizado previo al procedimiento.

Discusión: Se considera que para optimizar la morbimortalidad de los pacientes que van a ser llevados a este procedimiento se debe optimizar la Hb mientras el paciente se encuentre en lista de espera.

2. INTRODUCCIÓN

La unidad de trasplantes de la Fundación CardiInfantil fue fundada en el año 2005 habiendo realizado a la fecha más de 500 trasplantes hepáticos en niños y adultos con una sobrevida a 1 año mayor al 90%(1,2), constituyéndose como un centro altamente especializado a nivel nacional. El trasplante hepático es un procedimiento único y salvador en pacientes con patología hepática terminal, siendo el tratamiento definitivo para la cirrosis descompensada, procesos malignos irresecables, insuficiencia hepática aguda y algunas enfermedades metabólicas(3).

La falla hepática avanzada se caracteriza por una disminución de la síntesis, aumento del consumo, aclaramiento alterado de los factores de coagulación e hiperfibrinólisis. El hígado sintetiza la mayoría de proteínas circulantes de la coagulación necesarias en la homeostasis, por lo cual la falla hepática se caracteriza por un descenso de los niveles de muchas de estas proteínas(4,5). Los factores de la coagulación dependientes y no dependientes de vitamina K disminuyen con excepción del factor VIII, adicionalmente hay una disminución en el aclaramiento de los factores de coagulación al igual que de la fibrina degradada. Se considera que un exceso relativo de los factores de coagulación plasmática provee un margen de seguridad en caso de estrés fisiológico o patológico, sin este exceso la coagulopatía es más susceptible a alteraciones sobre todo en el periodo perioperatorio, llevando a un mayor sangrado (4,6–8).

Una de las complicaciones más frecuentes durante el Intraoperatorio es el sangrado mayor que requiere transfusión de hemoderivados y dentro de estos el más estudiado los GRE. Respecto a la tasa de transfusión de GRE es muy variable lo reportado entre los diferentes centros de trasplante hepático a nivel mundial: 69,5% por Goldaracena en Argentina, 78% por Fayet en Alemania,

85,5% por Leon-Justel en España, 97,4 por Ghaffaripour en Irán, 98,3% por Solves en España, 100% por Modanlou en San Luis, Missouri(9–14).

El uso de productos sanguíneos en el trasplante hepático está asociado a mayor morbimortalidad aunque el mecanismo exacto ligado a la transfusión y menor pronóstico es desconocido(4,5,8,15). Se encontró que incluso un número moderado de transfusiones de sangre estaba asociado con una estancia hospitalaria más prolongada, mayor probabilidad de terapia de reemplazo renal post-trasplante, retrasplante y menor supervivencia del injerto y del receptor(7,16,17). La lesión pulmonar aguda se ha encontrado con mayor prevalencia en pacientes que fueron transfundidos con plaquetas y plasma fresco congelado(4,18). Por otro lado se ha descrito una asociación con infecciones nosocomiales a transfusiones de GRE y plasma fresco congelado(19).

Se han desarrollado diferentes estrategias para reducir la transfusión de hemoderivados durante este procedimiento, disminuyendo la probabilidad de transfusión de hemoderivados con prácticas quirúrgicas con la técnica Piggyback, farmacológicas con el uso de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y optimización del manejo anestésico por medio del control de la presión venosa central (PVC) en la fase preanhepática. La tromboelastografía (TEG) es un método diagnóstico que ayuda a identificar la probable causa de sangrado y de esta manera eventualmente puede reducir el número de hemoderivados transfundidos (4,5,20,21).

El trasplante hepático es una práctica relativamente infrecuente a nivel nacional, contando con muy pocos centros especializados, previamente los doctores Munar y Montes realizaron la descripción de 39 pacientes a los cuales se realizó trasplante hepático entre 2003 a 2007 en la Fundación CardiolInfantil y se encontró que el valor del hematocrito inicial y los niveles de albumina fueron los principales factores que influyeron en el requerimiento transfusional (22), diez años después

se considera que es necesario realizar una nueva caracterización demográfica de dicha población entre otras razones porque el procedimiento es más frecuente en este momento y se considera relevante examinar la evolución del grupo quirúrgico y de anestesia.

Dentro de la literatura consultada se evidencia que ningún grupo de trasplante hepático en el país ha reportado tasa de transfusión ni mucho menos estrategias que se hayan usado para disminuir el uso de hemoderivados durante el procedimiento. Se analizará si hay cambios en los factores de riesgo que puedan predecir la necesidad de transfusiones intraoperatorias y se revisará nuevamente la casuística de la población para solventar deficiencias, tratando de determinar simultáneamente si las estrategias implementadas para evitar dichas transfusiones tienen un impacto estadísticamente significativo.

3. JUSTIFICACIÓN

Varios grupos de trasplantes a través del mundo han estudiado los factores de riesgo asociados que aumentan el riesgo de sangrado y por ende el de transfusiones en esta población, así como las medidas que disminuyen la tasa de transfusión durante el trasplante hepático como el uso de TEG para guiar la coagulopatía y la necesidad del tipo de hemoderivado que requiere el paciente(12), sin embargo es evidente que no todas las poblaciones se comportan de manera homogénea pues están bajo diferentes condiciones geográficas sociales y culturales, esto hace que sea necesario un análisis descriptivo de esta población para posteriormente compararla con grupos internacionales y corroborar si los factores de riesgo previamente descritos influyen en la incidencia de sangrado y transfusiones perioperatorias, o si por el contrario existen otros factores que sean específicos para esta población.

Se requiere identificar la relevancia de las diferentes estrategias utilizadas para disminuir la tasa de transfusión en esta población a nivel institucional, para compararlas con los resultados reportados en la literatura por los otros grupos de trasplantes en el mundo y de esta forma, tomar medidas protectoras en procedimientos de este tipo.

Finalmente es pertinente valorar la evolución del grupo quirúrgico y de anestesia y de todas las medidas que se han implementado a través de los años de práctica para mejorar la morbimortalidad de este grupo de pacientes con el fin de aportar la experiencia de este grupo en la literatura a nivel mundial y en especial en la población de Colombia.

4. MARCO TEORICO

Indicaciones del Trasplante de Hígado

El trasplante de hígado es el tratamiento definitivo para la cirrosis descompensada, neoplasias hepáticas malignas primarias irresecables, insuficiencia hepática aguda y enfermedades metabólicas, mejorando la supervivencia comparado con el manejo médico, especialmente en complicaciones de la insuficiencia hepática que ponen en riesgo la vida del paciente como la encefalopatía, ascitis, hemorragia de vías digestivas o uremia (3).

Compatibilidad de Órgano

Los criterios principales utilizados para determinar la compatibilidad entre los injertos de hígado del donante y los receptores son el grupo sanguíneo ABO y el tamaño del injerto. En los sistemas de salud más antiguos se usa la puntuación de Child- Turcott- Pugh (CTP) para determinar la gravedad de la enfermedad, esta puntuación ha sido sustituida por la puntuación Model for End-Stage Liver Disease (MELD) la cual se trata de una fórmula matemática que incorpora las concentraciones séricas de bilirrubina, la creatinina y el valor International Normalized Ratio (INR). Con puntajes ≥ 10 se debe considerar remisión del paciente a un centro de trasplante (3).

Definiciones de transfusión masiva(5,23,24):

- Un volumen de sangre perdida en 24 horas (equivalente a 10 unidades de sangre completa) o 4 o más unidades transfundidas en 1 una hora con sangrado continuo.
- 50% del volumen de sangre perdido en 3 horas (equivalente a 5 unidades de sangre completa).
- 20 unidades perdidas en 24 horas.
- 50 unidades perdidas en 48 horas

- Pérdida sanguínea que excede 150 mL/min

Definiciones de isquemia

Isquemia Fría: El tiempo desde el clamp de la aorta donante hasta la anastomosis del órgano a los sistemas vasculares del receptor (25).

Isquemia Caliente: En el escenario de trasplante, el término es usado para describir dos periodos fisiológicos distintos: 1. Isquemia durante la implantación, desde la extracción del órgano del hiello hasta la reperfusión y 2. Isquemia durante el rescate del órgano, desde el clamp o de asístole (en donante a corazón parado) hasta que la perfusión fría comienza (26).

Fases del Trasplante

Fase Preanhepática: Comienza con la incisión quirúrgica y termina con la exclusión vascular y la hepatectomía del hígado nativo mientras lidia con numerosas colaterales porto-sistémicas y la circulación hiperdinámica y dilatada. Usando la técnica convencional de la interposición de la cava, la exclusión vascular del hígado se consigue pinzando transversalmente la vena porta, la Vena Cava Inferior (VCI) suprahepática e infrahepática y la arteria hepática. En el momento de la incisión abdominal y el drenaje ascitis puede producirse hipovolemia(3,5).

En la técnica Piggy-back se preserva la VCI del receptor a diferencia del método convencional de trasplante hepático en el cual una porción retrohepática de la VCI del receptor es resecada. Durante el implante del hígado la continuidad venosa es restaurada creando un manguito venoso de las venas hepáticas del receptor con una anastomosis término-terminal o creando una anastomosis término-terminal o una anastomosis lado a lado entre la VCI del donante y la VCI del receptor. En la técnica Piggy-back solo se aplica un clamp parcial a través de la VCI del receptor, esto evita el descenso en el retorno venoso de la mitad inferior del cuerpo evitando la acumulación de potasio y ácido láctico por debajo del clamp(27).

Fase Anhepática: Comienza con la oclusión del flujo aferente vascular hacia el hígado y termina con la reperfusión del injerto. El pinzamiento de la VCI supra e infrahepática disminuye el retorno venoso en un 50%. Durante la fase anhepática la síntesis y aclaramiento hepáticos ausentes e hiperfibrinolisis pueden incrementar la acumulación de plasminogeno tisular (t-PA), el t-PA incrementa la conversión de plasminogeno a plasmina. Como resultado no hay producción de fibrinógeno y hay un consumo aumentado de fibrina, lo que lleva a un consumo rápido del bloque de construcción del coagulo(3,5)

Fase Neohepática: Se caracteriza por la reperfusión del injerto a través de la vena porta, la cual se asocia con un incremento brusco de las concentraciones de potasio e hidrogeno, aumento de la precarga y disminución de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial. La fase neohepática se caracteriza por un estímulo en la fibrinólisis por el t-PA liberado del endotelio isquémico del hígado del donante. Algunos pacientes desarrollan coagulopatía severa después de la fase de reperfusión debido a una liberación acelerada de t-PA del endotelio del injerto el cual causa una fibrinólisis generalizada (3–5)

Hipertensión Portal y Circulación Hiperdinámica

La muerte progresiva de los hepatocitos lleva a una inflamación y fibrosis que marca el comienzo de la cirrosis, el incremento de la resistencia vascular intrahepática (HVR) requiere un incremento de las presiones portales para mantener el flujo sanguíneo portal. A medida que la hipertensión portal se desarrolla, vasos colaterales porto-sistémicos se forman y la sangre de la circulación esplácnica es dirigida hacia esta circulación colateral; adicionalmente el incremento del flujo sanguíneo portal y el adelgazamiento de las paredes arteriales incrementa la susceptibilidad a la pérdida sanguínea. Los pacientes con cirrosis e hipertensión portal tienen una respuesta alterada a la carga de volumen. El incremento resultante en la presión venosa portal por volúmenes de carga puede

llevar a un incremento de sangrado. El gasto cardiaco es menos respondedor a carga de volumen que en individuos sanos. (4,5,8).

Coagulopatía de la Enfermedad Hepática

La función hemostática está determinada por la interacción de la pared vascular, plaquetas, factores de coagulación y función fibrinolítica, componentes que pueden ser anormales en pacientes con función hepática comprometida. La falla hepática avanzada se caracteriza por una disminución de la síntesis y consumo aumentado de factores de coagulación, aclaramiento alterado de los factores activados e hiperfibrinólisis. El hígado sintetiza la mayoría de proteínas circulantes de la coagulación necesarias en la homeostasis, por lo cual la falla hepática se caracteriza por un descenso de los niveles de muchas de estas proteínas. Pruebas que evalúan la coagulación como el tiempo de protrombina (PT) y el INR son marcadores útiles de la función sintética hepática en la enfermedad del órgano (4,5).

Todos los factores de la coagulación dependientes y no dependientes de vitamina K disminuyen con excepción del factor VIII, inicialmente hay un declive en el factor VII, la proteína C, S y la antitrombina, seguido de los factores V, II, y X; adicionalmente hay una disminución en el aclaramiento de los factores de coagulación al igual que de la fibrina degradada. Se considera que un exceso relativo de los factores de coagulación plasmática provee un margen de seguridad en caso de estrés fisiológico o patológico, sin este exceso la coagulopatía es más susceptible a alteraciones sobre todo en el periodo perioperatorio. El aumento de la actividad fibrinolítica se caracteriza por un desbalance entre el activador t-PA y el Inhibidor específico del activador del plasminogeno 1 de predominio en la fase anhepática y en la reperfusión (4,6–8).

La enfermedad hepática avanzada también se caracteriza por una disminución de la función plaquetaria cuantitativa y cualitativa, al igual que anomalías tanto en la

adhesión y agregación plaquetarias debido al secuestro esplénico y la destrucción plaquetaria mediada por inmunoglobulinas asociadas a plaquetas que se suman a una síntesis afectada, degradación incrementada de la trombopoyetina por las plaquetas secuestradas y destrucción reticuloendotelial. La trombocitopenia y la función plaquetaria reducida son compensadas por niveles elevados del Factor de Von Willebrand (vWF) y niveles disminuidos de ADAMTS 13 (Metaloproteasa que cliva el VWF). La uremia es otro factor que altera la agregación y adhesión plaquetaria relacionado con factores intrínsecos de la plaqueta incluyendo la Glicoproteína IIb/IIIa y factores extrínsecos como los niveles aumentados de óxido nítrico y prostaciclina (tabla 1)(4,5,7,8).

Tabla 1 Anormalidades Hemostáticas durante la Enfermedad Hepática adaptado de Chidananda (6)

<p>Hipocoagulabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia de los factores de coagulación por síntesis alterada - Síntesis de proteínas de la coagulación anormales - Aclaramiento afectado de los factores de coagulación alterados y la fibrina degradada - Deficiencia de Vitamina K
<p>Hipercoagulabilidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de los niveles de antitrombina, proteína c y s por las síntesis alteradas
<p>Aumento de la actividad Fibrinolítica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incremento de los niveles circulantes de t-PA por el aclaramiento hepático alterado - Reducción de la síntesis de inhibidores fibrinolíticos
<p>Defectos plaquetarios cuantitativos y cualitativos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esplenomegalia causada por hipertensión portal que lleva a secuestro y destrucción plaquetaria - Deficiencia de Trombopoyetina debido a cirrosis que lleva a baja producción plaquetaria - Alteración en la Interacción de la pared del vaso y la plaqueta GP IIb/IIIa por incremento en los niveles de los productos de la degradación de la fibrina - Receptores plaquetarios degradados por incremento de los niveles en la plasmina
<p>Consumo de los factores de coagulación y plaquetas</p>
<p>Hiperfibrinolisis</p>
<p>Función plaquetaria alterada debido a productos de degradación de la fibrina, secundarios a hiperfibrinolisis.</p>

Factores de riesgo para transfusión de hemoderivados

Dentro de los factores que aumentan la transfusión de hemoderivados en el receptor incluyen edad mayor a 50 años(8,11,14) y severidad de la enfermedad dada por los puntajes CPT(5,28,29), MELD(5,8,28,30), nivel de bilirrubina(5,31) y albumina(5,32). El factor más reportado es la hemoglobina(5,14,28–30,33–35), la presencia de alteraciones en la homeostasis en PT(28), INR(5,29,36), fibrinógeno(5,14), factor V(37) y conteo plaquetario(28,36) son factores frecuentemente documentados; el deterioro en la función renal dado por los niveles de BUN (Nitrógeno ureico en sangre)(38) y creatinina(11,39) al igual que alteraciones en los electrolitos como la hipocalcemia(8) son otras alteraciones encontradas en la literatura. Respecto a los antecedentes la presencia de cirugía abdominal previa(5,40), el grado de hipertensión portal(14) y sangrado de vías digestivas altas(29,41) se han encontrado que pueden aumentar el sangrado intraoperatorio y finalmente la transfusión de hemoderivados. La etiología de la cirrosis también ha estado relacionada sobre todo cuando se encuentra dentro del espectro de enfermedad colestásica(28,30) o neoplasia maligna(42) (tabla 2)

Tabla 2 Estudios evaluando los requerimientos de transfusión de GRE y variables de predicción en trasplante hepático ortotópico, adaptado de Cleland (43)

Referencia	Número de Pacientes	Metodología de los Datos	Desenlaces	Modelo de Variables de Predicción Final
Motschman et al (41)	83	Retrospectivo univariado y multivariado	Transfusión de GRE	Historia de sangrado gastrointestinal previo
Deakin et al (38)	300	Retrospectivo, univariado y multivariado	Requerimiento \geq 7 unidades de GRE	Nivel de urea y conteo plaquetario
Findlay et al (44)	583	Retrospectivo univariado y regresión de análisis lineal múltiple	Requerimiento de Transfusión de GRE	Edad, creatinina y bilirrubina
Steib et al (45)	410	Retrospectivo univariado y multivariado	Alta Perdida de Sangre \leq 12 Unidades de GRE	Hb preoperatoria, cirugía abdominal previa
Pirat et al (32)	40	Regresión lineal multivariado y bivariado	Requerimiento de Transfusión de GRE	Albumina Preoperatoria

Referencia	Número de Pacientes	Metodología de los Datos	Desenlaces	Modelo de Variables de Predicción Final
Massicotte et al (46)	206	Retrospectivo univariado y multivariado logístico	> 4 Unidades de GRE	Transfusión de plasma fresco congelado, Hb inicial y flebotomía protectora
McCluskey et al (47)	460	Regresión multivariado. Índice de riesgo internamente validado	> 6 Unidades de GRE en 24 horas	Edad > 40, Hb < 10 g/dl, INR 1,12 – 1,99, plq < 70, creatinina > 110 mmol/L en mujeres y > 120 mmol/l en hombres, albumina > 28 h/L y trasplante previo
Mangus et al (48)	526	Regresión univariado y multivariado	Requerimiento de transfusión de GRE	Hb preoperatoria, MELD, PVC inicial
Massicotte et al (49)	505	Modelo de riesgo basado en análisis de regresión multivariado		Transfusión de plasma fresco congelado, Hb inicial alta y flebotomía protectora
Araújo et al (37)	758	Regresión univariada y multivariada retrospectiva	Requerimiento de GRE	Pt, Hb; edad, malignidad hepática
Rouillet et al (50)	148	Regresión multivariada y univariado	> 8 unidades de GRE y pedida de > de 1 Volumen de Sangre	Hb y CPT preoperatorios
Esmat Gamil et Al (29)	286	Regresión logística univariada y multivariada	> 6 unidades de GRE	INR > 1,6, ascitis
Varotti et al (51)	219	Regresión multivariada y univariada	Requerimiento de transfusión de GRE	MELD
Freeman et al (52)	291	Regresión logística Multivariada	Requerimiento de transfusión de GRE	Hb Basal y Fibrinógeno
De Santis et al (53)	166	Regresión multivariada y univariada	Requerimiento de productos sanguíneos	CPT, Hb preoperatoria, e INR, tiempo de isquemia del Injerto
Cywinski et al (54)	804	Regresión multivariada	Requerimiento de transfusión de GRE, > 20 y 30 GRE	MELD, conteo de plaquetas preoperatorio

Dentro de los factores quirúrgicos se encuentran las dificultades técnicas que predisponen al sangrado como trombosis de la vena porta, adhesiones post-quirúrgicas y en niños con atresia biliar en quienes se haya realizado portoenterostomía previa que puede estar acentuado por la presencia de

hipotermia, hipocalcemia y toxicidad por citrato(4,8). Un mayor tiempo de isquemia fría ha sido asociado con disfunción del injerto a corto plazo, menor supervivencia del receptor y mayor probabilidad de transfusión de GRE(5); en otras series de pacientes se han encontrado relación entre la duración de la isquemia caliente, hepatectomía y el tiempo operatorio total están relacionados con sangrado extenso y posterior transfusión de GRE(5,31,36). Otras variables relacionadas descritas son esplenomegalia y presencia de ascitis (4,29,36)

Respecto al donante se ha encontrado una clara asociación con la edad mayor a 50 años y con el tiempo de estancia prolongado en la unidad de cuidado intensivo previo al rescate del órgano (4,5,11,55).

Estrategias para disminuir sangrado y transfusión de hemoderivados

Estrategias quirúrgicas: La evolución y experticia del equipo quirúrgico y el uso de técnica Piggyback ha marcado un descenso importante en el sangrado que se presentaba durante el procedimiento (56).

El uso del salvador de células consiste en recolectar glóbulos rojos de los campos quirúrgicos, almacenando la sangre en un reservorio, separando los componentes, después del almacenamiento la sangre es centrifugada y los glóbulos rojos son lavados y filtrados a través de una membrana permeable que retira la hemoglobina libre, el plasma, plaquetas y soluciones irritantes así como el 70-90% de las soluciones contaminantes; la sangre salvada puede ser transfundida después de estar resuspendida en salina normal; actualmente el uso de salvador de células para recolectar y reinfundir sangre autóloga durante trasplante hepático es una práctica común cuando una pérdida de sangre alta es anticipada y de hecho es un método complementario que puede reemplazar sangre en proporción al volumen perdido. Incluso así la recolección de la propia sangre de sitios quirúrgicos pueda resultar efectiva, segura y costo-efectiva hay algunas contraindicaciones relativas debido a la presencia de ciertos materiales

incorporados en la sangre salvada que podrían potencialmente dañar al paciente por su administración incluyendo contaminantes como heces, orina o sangre aspirada de heridas sépticas contaminadas, infecciones abdominales y células malignas (4–7).

Estrategias usadas por el equipo de anestesia incluyen: Hemodilución intraoperatoria, donde la sangre del paciente es removida y reemplazada con productos no sanguíneos como albumina al 5% o cristaloides y la sangre es reinfundida durante la operación a necesidad o de forma rutinaria después del implante del injerto(4,33). Massicotte y colaboradores han promovido la práctica de un descenso de más de 33% de PVC basal con restricción de fluidos, sin embargo, se ha encontrado una asociación con picos de creatinina y necesidad de diálisis en post-operatorio(33,57). Dentro de las estrategias de ventilación mecánica se han usado volúmenes corrientes no mayores a 6-8 ml/kg y Positive End Expiratory Pressure (PEEP) bajos(4,7).

Las pruebas Viscoelásticas como TEG y Tromboelastometria Rotacional (ROTEM) se han usado para una evaluación rápida y funcional del estado de la coagulación que permite la valoración de los componentes celulares y humorales al igual que de la fibrinólisis e incluso puede ayudar a documentar el estado protrombotico que algunas veces ocurre en pacientes post-trasplantados debido a deficiencias de antitrombina III y proteína C(4,5,8,10,20).

Estrategias de tipo farmacológico como el uso de antifibrinolíticos en estados hiperfibrinolíticos, aunque potencialmente deletéreos en estados protromboticos como síndrome de Budd Chiari, retrasplante, enfermedad hepática fulminante, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, trasplante por enfermedad maligna o trombosis de la vena porta. El ácido tranexámico es el fármaco más usado actualmente, su mecanismo de acción consiste en prevenir la conversión mediada por plasmina del fibrinógeno a productos de degradación, uniéndose

competitivamente a los sitios de lisina en la molécula del plasminogeno. El Factor recombinante VIIa (rFVIIa) se une directamente con el Factor Tisular (TF) liberado del endotelio en los sitios de disrupción vascular. El complejo TF-rFVII luego activa el resto de la cascada de coagulación común vía el factor X activado; adicionalmente el rFVIIa puede unirse a plaquetas activadas, lo cual concentra la activación del factor X en los sitios de daño tisular; el factor Xa generado por estos dos mecanismos conduce finalmente a la transformación de fibrinógeno a fibrina, iniciando así la formación de la malla de fibrina crítica para la coagulación secundaria y la estabilización del coagulo(7,8,28,58).

En un estudio no aleatorizado retrospectivo de 110 pacientes que fueron llevados a trasplante hepático ortotópico se usó infusión de vasopresina a dosis baja (0,04 U/min durante la fase de disección y fue asociada con una reducción de la pérdida sanguínea comparada con el grupo de control(58). En otro trabajo se administró infusión de octreotido durante la fase anhepática, dadas sus propiedades de vasoconstricción esplacnica, mostrando una relación con menor cantidad de pérdida sanguínea en el grupo en el que se usó la infusión, aunque el este desenlace no fue estadísticamente significativo dada la muestra pequeña de pacientes(59).

Desenlaces asociados a transfusión de hemoderivados

El uso de productos sanguíneos aumenta la mortalidad y morbilidad, el mecanismo exacto ligado a la transfusión y pobre desenlace después del trasplante hepático ortotópico es desconocido(4,5,8,15,34,54,60). Se encontró que incluso un número moderado de transfusiones de sangre estaba asociado con una estancia hospitalaria mayor, más probabilidad de terapia de reemplazo renal post-trasplante, retrasplante y de menor supervivencia del injerto y del receptor(7,16,17). Efectos adversos inmunológicos relacionados a transfusiones incluyen reacciones anafilácticas, hemólisis, enfermedad injerto vs huésped(4,14). El síndrome de dificultad respiratoria aguda es comúnmente causado por sobrecarga de fluidos de

infusión de cristaloides, transfusión masiva o síndrome de reperfusión. La lesión pulmonar aguda se ha encontrado con mayor prevalencia en pacientes que fueron transfundidos con plaquetas y plasma fresco congelado(4,18). Por otro lado, se ha encontrado mayor asociación con infecciones nosocomiales a transfusiones de GRE y plasma fresco congelado(19). En un estudio donde se analizaron 231 trasplantes se encontró que el mayor predictor para reintervención era el número de unidades GRE transfundidos durante el procedimiento. En una serie de 356 pacientes se encontró una asociación importante con la transfusión de crioprecipitados y las complicaciones de tipo biliar(61).

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Identificar los factores de riesgo para transfusión de GRE durante el intraoperatorio en los pacientes mayores de 18 años que fueron llevados a trasplante hepático ortotópico en la Fundación CardiInfantil entre 2013 - 2017.

5.2 Objetivos Específicos:

- Describir los pacientes que requieren transfusión intraoperatoria de GRE en trasplante hepático ortotópico mayores de 18 años en la Fundación Cardio-Infantil entre 2013 – 2017.
- Analizar las estrategias que disminuyeron la transfusión de GRE en los pacientes que fueron llevados a trasplante hepático entre 2013 - 2017 en la Fundación CardiInfantil.
- Comparar los hallazgos encontrados con lo reportado por otros grupos de trasplante hepático en la literatura.

6. METODOLOGÍA

Aspectos metodológicos:

Se realizó un estudio analítico de casos y controles a través de la revisión de historias clínicas y paraclínicos de los pacientes en los cuales se ha realizado trasplante hepático ortotópico en la Fundación CardiolInfantil.

Se realizó un análisis inicial donde se dividió la población de pacientes que fueron llevados a trasplante hepático ortotópico en 2 grupos: Aquellos que requirieron transfusión de GRE durante el procedimiento (casos) y aquellos que no requirieron transfusión (controles), se analizaron los factores de riesgo identificados en otras poblaciones al igual que las conductas que podrían disminuir la probabilidad de transfusión de GRE.

Población de referencia

Pacientes en los cuales se ha realizado trasplante hepático ortotópico durante 2013-2017 en la Fundación CardiolInfantil en Bogotá.

Criterios

Inclusión:

- Mayores de 18 años que hayan sido llevados a trasplante hepático de donante cadavérico.

Exclusión:

- Trasplantes combinados hígado- riñón
- Datos incompletos: No se encuentran datos que se quieren recolectar en las historias clínicas de los pacientes o en Athenea
- Pacientes que fueron llevados a trasplante hepático con injerto de donante vivo.

Tabla 3 Definición de variables de Estudio

Variable	Definición	Clasificación	Unidad de medición
VARIABLES RECEPTOR			
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del receptor	Cuantitativa, discreta	Años
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos, en este caso el receptor	Cualitativa, nominal	Masculino o femenino
CPT	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, donde se miden los criterios: Bilirrubina total, albumina sérica, INR, presencia de ascitis y encefalopatía hepática.	Cualitativa, ordinal	A, B o C
MELD	Sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica, donde se miden los criterios: bilirrubina total, INR y creatinina	Cuantitativa, discreta	Numérico
BUN	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo. La urea es una sustancia secretada a nivel del hígado, producto del metabolismo proteico, a su vez, es eliminada a través de los riñones.	Cuantitativa, discreta	mg/dl
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Cuantitativa, continua	mg/dl
Niveles de Bilirrubina	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados.	Cuantitativa, continua	mg/dl
INR	Forma de estandarizar los cambios	Cuantitativa,	Numérico

	obtenidos a través del tiempo de protrombina.	continua	
Albumina	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo y sintetizada en el hígado.	Cuantitativa, continua	g/dl
Hemoglobina	Proteína que se encuentra en el interior de los glóbulos rojos, tiene como función transportar el oxígeno desde los pulmones a los tejidos, así como al dióxido de carbono (CO ₂) desde los tejidos hacia los pulmones.	Cuantitativa, continua	g/dl
Hematocrito	Es el porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada, al separarse de su fase líquida	Cuantitativa, discreta	Porcentaje (%)
Fibrinógeno	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina.	Cuantitativa, discreta	mg/dl
Conteo plaquetario	Pequeñas células que circulan en la sangre; participan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reparación de vasos sanguíneos	Cuantitativa, discreta	Numérico
Calcio	Mineral que está en los líquidos del organismo y que tiene una carga eléctrica y parte fundamental de la coagulación	Cuantitativa, continua	mg/dl
Encefalopatía previa al procedimiento	Síndrome de disfunción cerebral, el cual puede ser causado por múltiples etiologías.	Cualitativa, nominal	Si o no
Cirugía abdominal previa	Cirugía realizada previamente en cavidad abdominal	Cualitativa, nominal	Si o no
Grado de varices esofágicas	Venas anormalmente dilatadas, por las que circula parte de la sangre que en condiciones normales debería pasar a través del hígado. Su dilatación es consecuencia de la	Cualitativo, ordinal	Numérico: I, II, III, IV

	dificultad que el hígado cirrótico ofrece y se cuantifica para medir indirectamente la hipertensión portal		
Sangrado de vías digestivas altas previo	Pérdida de sangre previa a través del tracto gastrointestinal	Cualitativa, nominal	Si o no
Etiología de la cirrosis (Diagnóstico primario)	Diagnostico principal de falla hepática avanzada	Cualitativa, nominal	
Etiología de la cirrosis (Diagnóstico específico)	Causa que puede estar causando diagnostico primario de falla hepática avanzada.	Cualitativa, nominal	
Variables Quirúrgicas			
Trombosis de la vena porta:	Obstrucción o estrechamiento de dicha vena, que es la que lleva sangre al hígado desde el intestino, a causa de un coágulo de sangre.	Cualitativa, nominal	Si o no
Tiempo quirúrgico completo	Tiempo desde incisión quirúrgica hasta cierre de piel del paciente	Cuantitativa, continua	Minutos
Tiempo de fase anhepática	Comienza con la oclusión del flujo aferente vascular hacia el hígado y termina con la reperusión del injerto	Cuantitativas, continua	Minutos
Temperatura mayor y menor	Temperatura menor y mayor en grados celsius del paciente durante estancia de paciente en salas de cirugía.	Cuantitativa, continua	Grados celsius
Presencia de ascitis	Presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y el peritoneo parietal.	Cualitativa, nominal	Si o no
Presencia de esplenomegalia	Agrandamiento patológico del bazo o estructura esplénica más allá de sus dimensiones normales-	Cualitativa, Nominal	Si o no
Isquemia fría	Intervalo transcurrido, en horas, entre	Cuantitativa,	Minutos

	la perfusión del órgano, con la solución de la preservación, y el desclampaje arterial en el receptor.	continua	
Variables Conductas Protectoras			
Salvador de células	Procedimiento médico que involucra recuperar Sangre Perdida durante procedimiento y reinfundirla al paciente mediante un dispositivo especial.	Cualitativa, nominal	Si o no
PVC: Valor máximo y mínimo	Es la fuerza que ejerce la sangre a nivel de la aurícula derecha, representando la presión de llenado o precarga del ventrículo derecho o presión diastólica final del ventrículo derecho.	Cuantitativa, discreta	mmHg
PEEP: Valor máximo y mínimo	Técnica mecánica utilizada al ventilar a un paciente. Dicha técnica incluye el agregado de una cantidad de presión en los pulmones al final de cada respiración.	Cuantitativa, discreta	cmH2O
Tromboelastografía	Técnica serológica que permite estimar de manera global los trastornos más frecuentes de la coagulación y guiar de una manera más objetiva y racional el uso de hemoderivados.	Cualitativa, nominal	Si o no
Ácido tranexámico	Es un inhibidor de la fibrinólisis que se utiliza para controlar la hemostasia cuando la fibrinólisis contribuye al sangrado.	Cualitativa, nominal	Si o no
Catéter de Swan Ganz	Es el paso de un catéter hasta el lado derecho del corazón y una de las ramas de la arteria pulmonar, esto se hace para vigilar el flujo sanguíneo, la	Cualitativa, nominal	Si o no

	actividad cardíaca y las presiones dentro y alrededor del corazón.		
Monitoria hemodinámica con Vigilancia:	Permite la monitorización continua de la información hemodinámica, mostrando la saturación de oxígeno venoso central al igual que el gasto cardíaco de forma continua	Cualitativa, nominal	Si o no
Transfusión de Hemoderivados			
Transfusión de Hemoderivados	Tejido que se deriva o separa a partir de la sangre	Cualitativa, Nominal	Si o No
Glóbulos Rojos Empaquetados	Célula sanguínea que contiene una proteína llamada hemoglobina, la cual transporta oxígeno desde los pulmones a todas las partes del cuerpo.	Cuantitativa, discreta	Unidades
Plasma Fresco Congelado	Contiene todos los factores estables del sistema de coagulación, albúmina y globulinas y una cantidad similar de los restantes factores lábiles de coagulación.	Cuantitativa, discreta	Unidades
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos desempeñan un papel fundamental en la hemostasia.	Cuantitativa, discreta	Unidades
Crioprecipitados	Es la fracción de las proteínas plasmáticas que permanecen insolubles cuando el plasma fresco congelado es descongelado en condiciones apropiadas de temperatura. Contiene factor VIII, factor VIII-Von Willebrand, fibrinógeno, factor XIII y fibronectina.	Cuantitativa, discreta	Unidades
Variables del donante			
Edad	Tiempo transcurrido a partir del	Cuantitativa,	Años

	nacimiento del donante	continua	
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos, en este caso el donante	Cualitativa, nominal	Masculino o femenino

Hipótesis

Los factores de riesgo para sangrado que aumentan la transfusión de GRE en pacientes que fueron llevados a trasplante hepático ortotópico en la Fundación CardiInfantil son los mismos que los reportados por otros grupos de trasplante a nivel mundial.

Hipótesis estadística:

H0: $\beta_i=0$, donde β_i representa el coeficiente de cada factor de riesgo del modelo de regresión logística (incluyendo los términos de interacción) para predecir la transfusión con GREu como una contribución al log en conjunto con las otras variables.

Ha: Al menos un $\beta_i \neq 0$

Implicaciones Éticas

Por las características de este estudio no se realizó ninguna intervención sobre los pacientes, realizaremos una revisión, descripción y análisis de los datos tomado de la historia clínica de los pacientes. El estudio de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Fundación CardiInfantil. El análisis que se realizó fue de acuerdo a las normas éticas de experimentación humana establecida por dicho comité y por la declaración de Helsinki.

Este estudio se clasifica como “sin riesgo” según la resolución 8430 de 1993 debido a que se manejarán historias clínicas y no se realizará manejo o toma de muestras a los pacientes incluidos.

Presupuesto

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación			
Rubros	Financiado FCI		Financiado por investigadores
	Desembolsable	No desembolsable	
Personal	0	0	0
Otro personal: Epidemiólogo	0	0	1 500 000
Equipos			
Equipos de uso propio	0	0	0
Software	0	0	0
Materiales			
Papelería	0	0	1 500 000
Gastos publicación	0	0	1 500 000
Total	0	0	4 500 000

Análisis estadístico:

Análisis univariado:

Variables cuantitativas: se presentaron en forma de medidas de dispersión y resumen según su distribución estadística

- Receptor: Edad, puntaje MELD, BUN, creatinina, niveles de bilirrubina, INR, albumina, hemoglobina, hematocrito, fibrinógeno, conteo plaquetario, calcio.
- Quirúrgicas: Tiempo Quirúrgico y tiempo de fase anhepática, temperatura mayor y menor durante procedimiento, tiempo de isquemia fría.
- Conductas protectoras: PVC máxima y mínima, PEEP máxima y mínima.
- Donante: Edad.

La distribución estadística se evaluó mediante una prueba de Shapiro-Wilks

Variables cualitativas: se presentaron en frecuencias absolutas y relativas.

- Receptor: Sexo, puntaje CPT, encefalopatía previa al procedimiento, cirugía abdominal previa, grado de varices esofágicas, sangrado de vías digestivas previa, etiología de cirrosis (diagnostico primario y especifico).
- Quirúrgicas: Trombosis de la vena porta, presencia de ascitis.
- Conductas protectoras: Salvador de células, tromboelastografia, uso de ácido tranexámico, uso de catéter Swan Ganz, uso de monitoria con Vigilance.
- Donante: Sexo.

Análisis bivariado:

Se asociaron los diferentes factores de riesgo con la ocurrencia de transfusión de glóbulos rojos empaquetados mediante el cálculo de Odds Ratios (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) debido a la naturaleza retrospectiva del estudio. Para evaluar las diferencias entre los pacientes que reciben transfusión versus los que no la reciben se utilizó una prueba de rangos de Wilcoxon, esto debido a la distribución de las variables cuantitativas.

Análisis multivariado:

Se realizó una regresión logística múltiple con metodología forward (hacia adelante) con selección de variables por utilidad para identificar los factores de riesgo para transfusión de GRE. El modelo de regresión logística se utiliza para asociar diversas variables en simultáneo cuando el desenlace es dicotómico (si o no) como es el caso de las transfusiones.

En el caso de las variables cuantitativas estas se introducen en el modelo en forma numérica, es decir, manteniendo su nivel y naturaleza de medición y solo aquellas variables que cumplieran el supuesto de normalidad con la función Logit permanecían en el modelo de regresión.

Se utilizó un Wald-test y una prueba de razón de verosimilitud (Lr test) para decidir si las variables debían permanecer o no en el modelo, una vez se han seleccionado las variables estadísticamente significativas, las variables clínicamente relevantes son obligadas a entrar a la regresión generando así el modelo de efectos principales.

Con el modelo de efectos principales, se probaron las distintas interacciones biológicamente plausibles en el modelo y permanecían aquellas con significancia estadística o clínica.

Así mismo, se evaluó la bondad de ajuste del modelo mediante una prueba de Hosmer-Lemeshow.

Se tuvo en cuenta un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

Tamaño de la muestra:

De acuerdo a la formula descrita por Peeduzi:

$$N = 7 k / p$$

Donde p es la proporción de pacientes trasplantados sin transfusión y k el número de covariables (número de variables independientes) a incluir en el modelo.

Esta fórmula tiene en cuenta un poder del 80% y un nivel de confianza del 95% (62).

Se calculó que se necesitarían 49 pacientes con transfusión de GRE, esto debido a que se planeó incluir 7 desenlaces por cada variable a incluir en el modelo de regresión logística (7 variables), teniendo en cuenta además una proporción esperada de pacientes trasplantados sin transfusión del 40% se obtiene un tamaño de muestra total de 123 pacientes. Sin embargo, se decidió incluir la totalidad de pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, entre el primero de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2017, es decir, en total se incluyeron 190 pacientes, debido a que se cuenta con más

pacientes que el tamaño de muestra calculado y con los datos recogidos se puede analizar el porcentaje de transfusiones por año.

Procesamiento de datos:

Posterior a la recolección de datos de forma manual en el formato que se diseñó para tal fin (Anexo 1), Se digito dicha información en Microsoft Excel versión 2013, los datos se analizaron en STATA 13.0.

Sesgos y errores:

De selección: Se seleccionaron todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de tiempo establecido disminuyendo así este sesgo al no excluir participantes que podrían ser potencialmente diferentes a los pacientes incluidos.

De medición: Todas las variables incluidas en los análisis son extraídas de las historias clínicas y las bases de datos de los pacientes transfundidos. Se decide además excluir a los participantes que tengan datos incompletos o que no sean biológicamente plausibles.

De confusión: Mediante el uso del modelo de regresión logística se puede calcular un estimador de asociación de las diversas variables ajustado por otras que pudiesen ser confusoras o de interacción.

7. RESULTADOS

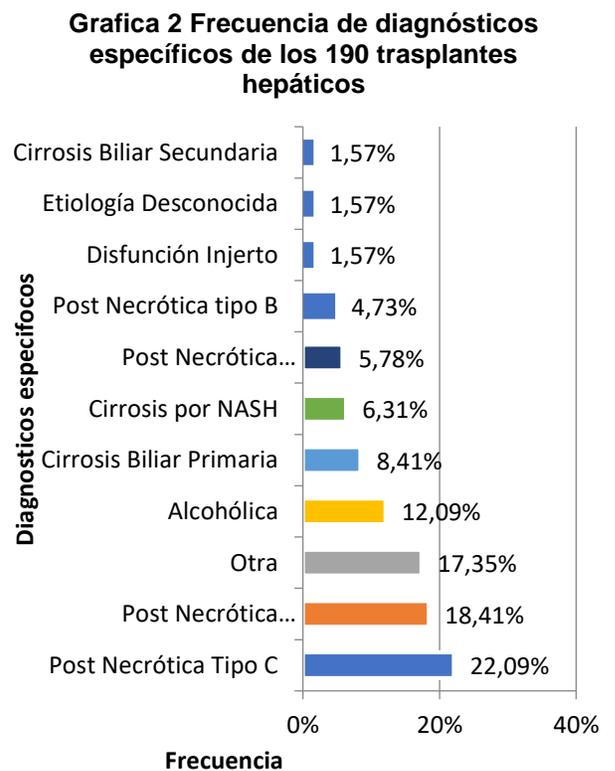
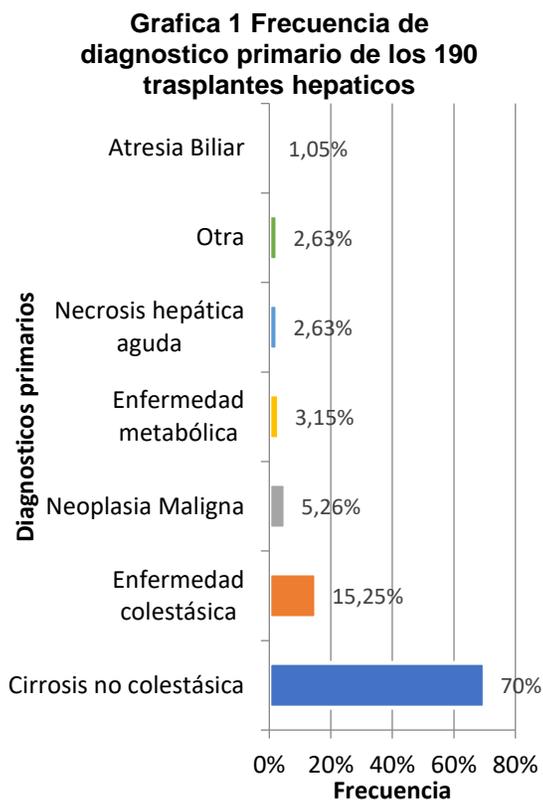
Después de la aprobación del comité de ética de la Fundación Cardio Infantil se dio inicio a la recolección de datos de los pacientes, la información se obtuvo directamente de la base de datos de la unidad de trasplantes, récord de anestesia y los paraclínicos del programa Athenea donde están registrados todos los paraclínicos serológicos que se le realizan a los pacientes de la FCI desde el 2012; estos datos fueron cruzados entre sí para disminuir el riesgo de sesgos secundarios a errores en el momento de digitación los registros en cada una de las bases de datos

Se encontraron un total de 206 trasplantes hepáticos ortotópicos en adultos realizados entre enero de 2013 y diciembre 2017, de los cuales se descartaron 16 procedimientos por tratarse de trasplantes combinados de hígado-riñón y de injerto de donante vivo, el procedimiento fue realizado en 185 pacientes, de los cuales 5 fueron retrasplantados, por lo cual la muestra final fue de 190 trasplantes hepáticos ortotópicos.

Se usó un procedimiento anestésico similar en todos los pacientes: Inducción endovenosa con propofol 2mg/kg, fentanilo 2 mcg/kg y relajación neuromuscular con vecuronio, cisatracurio o pancuronio a 0,1 mg/kg, posteriormente se procedió a intubación orotraqueal mediante laringoscopia con tubo endotraqueal numero 8,5 o 8,0 con neumotaponador en caso de hombre y 8,0 o 7,5 con neumotaponador en caso de mujeres; se inició infusión de bicarbonato de sodio 9,3% y gluconato del calcio 10% con dosis a criterio de anestesiólogo tratante, en caso de requerimiento de vasopresor la noradrenalina fue el preferido. El monitoreo fue realizado con línea arterial, temperatura esofágica, pulsioxímetro, capnógrafo y sonda vesical con algunas diferencias en cuanto al tipo de monitoria hemodinámica que se realizó en cada procedimiento: Catéter de Swan Ganz, Vigilance o catéter venoso central para vigilancia de PVC de acuerdo al criterio de

anestesiólogo tratante. No se aplicó ningún protocolo específico para la transfusión de hemoderivados, ni para la administración de antifibrinolítico (ácido tranexámico) el cual fue a criterio del anestesiólogo tratante. Para el uso del salvador de células tampoco se aplicó ningún protocolo y fue a juicio del anestesiólogo y cirujano tratante. Se decidió excluir la variable PVC debido a un no registro en varios récords de anestesia, además se había establecido que en caso de uso de catéter de Swan Ganz se usaría el valor de la presión pulmonar diastólica como valor de PVC, sin embargo, en varios registros solo se anotó la presión sistólica o la media.

Dentro de los diagnósticos primarios se evidencio que la cirrosis no colestásica correspondió al 70% de los trasplantes seguido por cirrosis colestásica en 15,25%. Así mismo dentro de los diagnósticos específicos los más frecuentes fueron la cirrosis postnecrótica tipo C (22,09%), cirrosis criptogénica (18,41%) y alcohólica (12,09%) (Graficas 1 y 2).

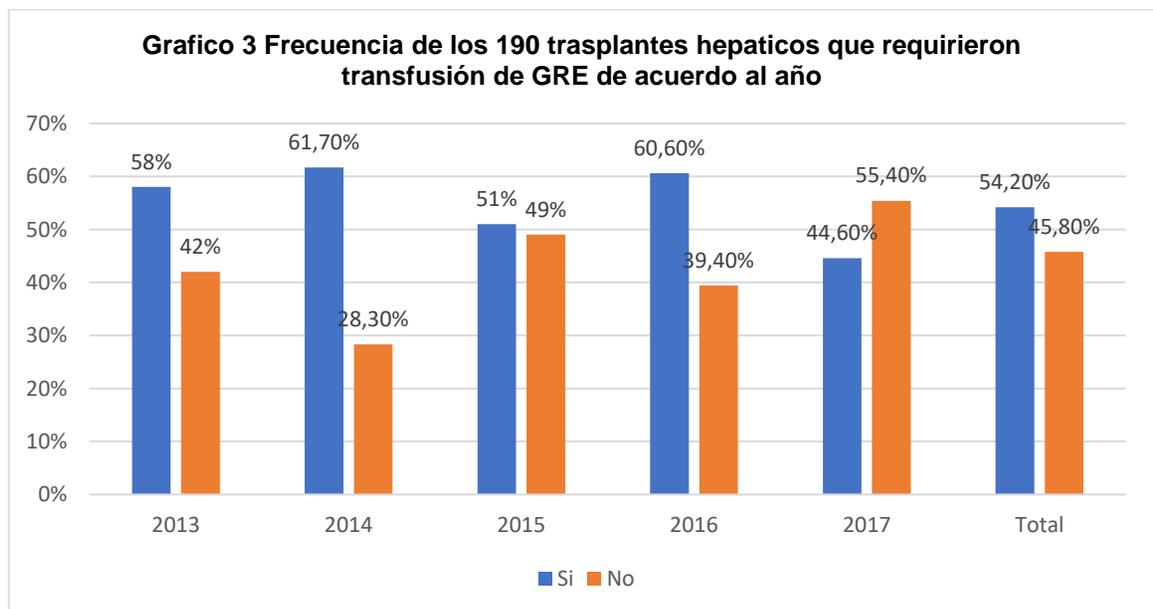


Dentro de la caracterización de las variables cualitativas (tabla 4) donde se destaca: 109 (57,37%) hombres, se usó salvador de células en 51 (26,8%) trasplantes, en 155 (81,5%) trasplantes se utilizó tromboelastografía, los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) fueron administrados en 125 (65,7%) casos. Respecto a la monitoria hemodinámica se usó catéter de Swan Ganz y Vigilance en 169 (88,9%) y 126 (66,3%) casos respectivamente.

Tabla 4 Características de los 190 trasplantes hepáticos de acuerdo a la frecuencia de las variables Cualitativas

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sexo del receptor masculino	109	57,37
CPT A	46	24,21
CPT B	87	45,79
CPT C	57	30
Encefalopatía ausente	141	74,21
Encefalopatía leve	40	21,05
Encefalopatía severa	9	4,74
Cirugía abdominal previa	104	54,74
Várices esofágicas grado 0	31	16,32
Várices esofágicas grado I	89	46,84
Várices esofágicas grado II	45	23,68
Várices esofágicas grado III	25	13,16
Sangrado de vías digestivas altas	80	42,11
Trombosis de la vena porta	52	27,37
Ascitis ausente	61	32,11
Ascitis leve	83	43,69
Ascitis moderada	1	0,53
Ascitis severa	45	23,68
Esplenomegalia ausente	73	38,42
Esplenomegalia leve	102	53,68
Esplenomegalia moderada	6	3,16
Esplenomegalia severa	9	4,74
Salvador de células	51	26,84
Tromboelastografía	155	81,58
Ácido tranexámico	125	65,79
Catéter de Swan Ganz	169	88,95
Monitoria con Vigilance	126	66,32
Sexo del donante masculino	130	68,42

Entre los principales resultados se encuentra que los pacientes con mayores transfusiones fueron: GRE: 20 unidades, plasma: 15 Unidades, Plaquetas: 18 Unidades (3 aféresis), Crioprecipitados: 20 Unidades. En la caracterización de la muestra se procede al análisis de los factores de riesgo y protectores para transfusión de GRE, podemos observar una tasa de transfusión de GRE de 54,2%. Llama la atención dentro del análisis por años que el año 2017 es el único año donde hay menores pacientes que fueron transfundidos con GRE: 21 (44,6%) sin embargo no se observa una tendencia hacia el descenso a través del tiempo.



Se analizaron las variables cuantitativas (tabla 5) expresándose sus valores en medianas y calculándose OR e IC95%, se evidencio una mediana de 2 unidades de GRE por paciente, posterior al análisis univariado se encuentran las siguientes variables como factores de riesgo para transfusión de GRE y con significancia estadística:

- MELD (OR: 1,07; IC95%:1,003-1,13) un valor por encima de 14 (mediana) tiene un 7% más de riesgo por cada punto por encima de este valor de ser transfundido con GRE.

- Creatinina (OR: 3,87; IC95%:1,48-10,07) cada aumento de 1 mg/dl por encima de 0,8 mg/dl (mediana), aumenta 3,87 veces el riesgo de presentar la transfusión de GRE.
- Niveles de bilirrubina totales (OR: 1,04; IC95%:1,007-1,08) por cada aumento de 1 mg/dl en los niveles de bilirrubina por encima de 3,1 mg/dl (mediana) aumenta el riesgo 4% de transfusión de GRE.
- INR (OR: 3,24; IC95%:1,25-8,45) por cada aumento de 1 punto en los niveles de INR por encima de 1,3 (mediana) aumenta el riesgo 3,24 veces de transfusión de GRE.
- BUN (OR: 1,06; IC95%:1,03-1,1) un valor por encima de 15 mg/dl (mediana) tiene un 6% más de riesgo por cada mg/dl por encima de este valor de ser transfundido con GRE.
- Tiempo de Fase anhepática (OR: 1,017; IC95%:1,002-1,03) un valor por encima de 50 minutos (Mediana) aumenta el riesgo de presentar transfusión de GRE en 1,7 % por cada minuto por encima de este valor.

En el análisis univariado las variables cuantitativas con significancia estadística y que se comportaron como factores protectores para transfusión de GRE fueron:

- Hb (OR:0,48; IC95%:0,39-0,6) un valor por encima de 12,6 g/dl (mediana) disminuye el riesgo de presentar transfusión de GRE en 52% por cada mg/dl por encima de este valor.
- Hcto (OR: 0,82; IC95%:0,77-0,88) un valor por encima de 36,9% (mediana) disminuye el riesgo de presentar transfusión de GRE en 18 % por cada 1% por encima de este valor.

Tabla 5 Variables Cuantitativas de los 190 trasplantes hepáticos ortotópicos de acuerdo a la frecuencia en la cual fueron transfundidos con GRE

Variable	GREU- Mediana (RIQ)			
	No	Si	Total	OR (IC 95%)
Edad	57.4 (46.7-63.9)	56.7 (44.4-62.8)	57 (44.7-63.4)	0.99 (0.97-1.01)
MELD	13 (10-17)	15 (11-22)	14 (10-19)	1.07 (1.03-1.13)
Creatinina mg/dL	0.8 (0.7-0.9)	0.9 (0.7-1.2)	0.8 (0.7-1)	3.87 (1.48-10.07)
Bilirrubina mg/dL	2.6 (1.5-5.5)	4.1 (1.8-10.7)	3.1 (1.6-7.7)	1.04 (1.007-1.08)
INR	1.2 (1.1-1.4)	1.3 (1.1-1.6)	1.3 (1.1-1.5)	3.24 (1.25-8.45)
BUN (mg/dL)	14 (10-17)	18.5 (12-28)	15 (11-21)	1.06 (1.03-1.1)
Albumina (mg/dL)	3.1 (2.8-3.5)	3.05 (2.8-3.4)	3.1 (2.8-3.4)	0.97 (0.45-2.09)
Hb (g/dL)	13.9 (12.7-15.3)	10.8 (9.4-12.5)	12.6 (10.6-14)	0.49 (0.39-0.6)
Hcto (%)	40.5 (36.8-44.8)	32.4 (28.7-37.2)	36.9 (31.5-41.2)	0.82 (0.77-0.88)
Conteo plaquetario	89200 (67200-130200)	80500 (54900-131000)	86200 (59800-131000)	0.99 (0.99-1.0)
Fibrinógeno (mg/dL)	221 (174-280.5)	169 (119-271)	201.5 (143-273)	0.997 (0.994-1.0)
Calcio (mg/dL)	8.6 (8.3-9)	8.55 (8.05-9.05)	8.6 (8.2-9)	0.8 (0.5-1.28)
Tiempo quirúrgico (minutos)	300 (265-345)	320 (280-370)	312 (270-355)	1.003 (0.99-1.007)
Fase anhepática (minutos)	50 (45-60)	60 (50-73)	57 (46-70)	1.017 (1.002-1.03)
Isquemia fría (minutos)	387 (300-500)	365 (305-480)	375 (300-493)	0.99 (0.997-1.002)
GRE U	0 (0-0)	2 (2-4)	1 (0-2)	NA
Plasma U	0 (0-0)	1 (0-5)	0 (0-2)	NA
Plaquetas U	0 (0-0)	6 (0-12)	0 (0-6)	NA
Crios U	0 (0-0)	0 (0-7)	0 (0-2)	NA
PEEP máximo	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7)	0.967 (0.8-1.17)
PEEP Mínimo	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	0.93 (0.77-1.13)
Temperatura mayor (C)	36.1 (35.5-36.7)	36 (35.6-36.7)	36 (35.6-36.7)	0.99 (0.69-1.4)
Temperatura menor (C)	34.7 (34-35.6)	34.6 (33.95-35.15)	34.6 (34-35.4)	0.83 (0.63-1.09)
Edad donante	36 (22-53)	44 (27-55)	39.5 (25-54)	1.02 (0.99-1.04)
RIQ: Rangos intercuartílicos, IC95%: Intervalo de confianza 95%, OR: Odds Ratio *P < 0.05 en la prueba de rangos de Wilcoxon-Análisis bivariado				

Se prosiguió con el análisis de las variables cualitativas (tabla 6), con la frecuencia expresado en valores absolutos y en porcentajes, se calcularon valores de: OR e

IC95%, posterior al análisis univariado se evidenciaron las siguientes variables como factores de riesgo y con significancia estadística:

Tabla 6 Variables cualitativas de los 190 trasplantes hepáticos ortotópicos de acuerdo a la frecuencia en la cual fueron transfundidos con GRE

Variable	GREU - n (%)	OR (IC95%)
Sexo del receptor masculino	52 (47,7)	1.86 (1.04-3.34)
Cirugía abdominal	59 (56.73)	1.25 (0.71-2.22)
Sangrado de vías digestivas altas previo	47 (58.75)	1.98 (0.77-2.45)
Salvador de células	38 (74.51)	3.32 (1.6-6.7)
Tromboelastografía	89 (57.42)	2.02 (0.97-4.22)
Ácido tranexámico	68 (54.4)	1.02 (0.56-1.86)
Catéter de Swan Ganz	93 (55.03)	1.34 (0.55-3.3)
Monitoria hemodinámica con Vigilance	76 (60.31)	2.08 (1.13-3.8)
Sexo del donante masculino	39 (65)	1.91 (1.02-3.59)
CPT B	45 (51.72)	1.667 (0.8-3.44)
CPT C	40 (70.18)	3.66 (1.6-8.3)
Encefalopatía leve	24 (60)	1.4 (0.7-2.9)
Encefalopatía severa	7 (77.78)	3.35 (0.67-16.7)
Várices grado I	44 (49.44)	0.71 (0.31-1.61)
Várices grado II	30 (66.67)	1.44 (0.56-3.7)
Várices grado III	11 (44)	0.57 (0.196-1.65)
Esplenomegalia Leve	53 (51.96)	0.75 (0.411-1.38)
Esplenomegalia Moderada	2 (33.33)	0.35 (0.06-2.03)
Esplenomegalia Severa	5 (55.56)	0.87 (0.22-3.5)
Trombosis de la vena porta	33 (63.46)	1.68 (0.88-3.23)
IC95%: Intervalo de confianza 95%, OR: Odds Ratio		

- Sexo del Receptor (OR: 1,86; IC95%:1,04-3,34) ser mujer aumenta el riesgo de presentar transfusión de GRE en 1,8 veces.
- Salvador de Celular (OR: 3,32; IC95%:1,6-6,7) el uso de salvador aumenta el riesgo de transfusión de GRE 3,32 veces a no usarlo.
- Monitoreo hemodinámico con Vigilance (OR: 2,08; IC95%:1,13-3,8) el uso de monitoria con Vigilance aumenta el riesgo de transfusión 2,08 veces a no usarlo.

- Sexo donante (OR: 1,91; IC95%:1,002-3,59) si la donante es mujer aumenta la probabilidad de transfusión 1,91 veces en el trasplante si el género del donante es hombre.
- CPT C (OR: 3,66; IC95%:1,6-8,3) Los pacientes con clasificación CPT C en comparación con CPT A, tienen 3,66 veces mayor riesgo de ser transfundidos con GRE.

Para finalizar se realizó la regresión logística múltiple (tabla 7), se encontró que las variables que comportaron como factores de riesgo y con significancia estadística para transfusión de GRE fueron:

- Salvador de células (OR: 2,38; IC95%:0,85-6,65) el uso de salvador aumenta el riesgo de transfusión de GRE 2,38 veces a no usarlo.
- Tiempo de fase anhepática (OR: 1,02; IC95%:1,001-1,04) un valor por encima de 50 minutos (mediana) aumenta el riesgo de presentar transfusión de GRE en 2 % por cada minuto por encima de este valor.
- Edad del donante (OR: 1,037; IC95%:1,0003-1,04) un valor por encima de 39,5 años (mediana), aumenta en 3,7% más el riesgo por cada año por encima de este valor de ser transfundido con cualquier hemoderivado.

Posterior al análisis multivariado la única variable que se comportó como un factor protector para trasfusión de GRE fue la Hb (OR:0,47; IC95%:0,38-0,59) donde un valor por encima de 12,6 g/dl (mediana) disminuye el riesgo de presentar transfusión de GRE en 53% por cada mg/dl por encima de este valor.

Tabla 7 Regresión Logística de Variables con Significancia Estadística en trasplantes que fueron transfundidos con GRE

Regresión logística	Transfundido	LR chi2 p valor < 0.0001
Variable	OR	IC 95%
Salvador de células	2,38	0.85-6.65
Hb g/dL	0,48	0.38-0.59
Fase anhepatica (minutos)	1,02	1.001-1.04
Edad del donante (años)	1,02	1.0003-1.04
Bondad de ajuste P valor = 0.52		
IC95%: Intervalo de confianza 95%, OR: Odds Ratio		

8. DISCUSIÓN

A pesar de que no se encontró un patrón hacia el ascenso o descenso en la frecuencia de transfusión de GRE entre el 2013 y el 2017 llama la atención que en el año 2017 se transfundió el 44,6% de los pacientes con GRE, si se compara con los resultados del trabajo realizado por Munar y Montes(22) que revela que durante los primeros 39 trasplantes realizados por el grupo se transfundió el 100% de los pacientes, se encuentra una evolución del grupo en la práctica quirúrgica y anestésica del procedimiento.

Los diagnósticos más comunes de los pacientes fueron la cirrosis post necrótica tipo C (22,26%) y criptogénica (18,5%) a diferencia de otros centros donde el diagnóstico más frecuente fue la cirrosis alcohólica como fue reportado por Massicotte en Canadá (20%), por Gamil en Bélgica (37%) y por Fernandes en Portugal (45%) (29,30,33), otros diagnósticos comunes reportados fueron polineuropatía amiloide familiar (28,3%) en Portugal por Araújo (42), carcinoma hepatocelular (26%) en Cleveland por Cywinski (54); demostrando una gran heterogeneidad de las indicaciones para el trasplante de hígado alrededor del mundo, lo cual hace más difícil la comparación entre centros de trasplantes hepático de otras regiones porque a diferencia de la hepatitis C (como en la Fundación CardiInfantil) que tiene como órgano blanco el hígado, enfermedades como el alcoholismo y la amiloidosis pueden llegar a comprometer otros órganos como el corazón alterando las causas de morbimortalidad de los pacientes sometidos a este procedimiento el cual es considerado de alto riesgo cardiovascular.

Hay varios reportes de la relación entre transfusión de hemoderivados y mortalidad y morbilidad durante el trasplante hepático (16,40,63,64), por lo cual es el mejor interés para los pacientes minimizar la transfusión sanguínea. Dentro de los 190 trasplantes hepáticos se encontró una mediana de transfusión de 2

unidades de GRE por paciente y una frecuencia de transfusión de GRE de 54,7%, dentro de los trabajos reportados por la literatura se destaca Massicotte en Canadá quien reporta una tasa de transfusión de 0,5 Unidades de GRE por paciente (mediana) y 23% respectivamente (33). Otros grupos reportan transfusiones de: 2 (Real en Portugal), 3 (Fernandes en Portugal y Leon-Justel en España), 7 (Marieke en Holanda) y 10 (Reichert en Alemania) unidades de GRE por paciente (12,30,60,64,65).

Respecto a la tasa de transfusión de GRE es muy variable lo reportado entre los diferentes centros de trasplante hepático a nivel mundial: 69,5% por Goldaracena en Argentina, 78% por Fayet en Alemania, 85,5% por Leon-Justel en España, 97,4 por Ghaffaripour en Irán, 98,3% por Solves en España, 100% por Modanlou en San Luis, Missouri(9–14). Revisando en el trabajo de Massicotte(33) se encontró la administración de antifibrinolíticos (aprotinina y ácido tranexámico) en el 100% de los pacientes, uso de salvador de células en el 89% de los pacientes, un protocolo estandarizado para realización de hemodilución normovolemica aguda y un descenso de la PVC > 33% de la basal; en el caso de la Fundación CardiInfantil el salvador de células se usa en un 26% de los casos por el costo de los insumos, limitándose a casos donde sospecha que es un caso con sangrado importante, respecto a la administración de antifibrinolíticos de forma extendida se evita por ser potencialmente deletérea en estados protromboticos como en síndrome de Budd-Chirari, retrasplante, enfermedad hepática fulminante, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, trasplante por enfermedad maligna o trombosis de la vena porta(66).

La única variable protectora para transfusión de GRE y estadísticamente significativas fue la Hb preoperatoria coincidiendo con los trabajos reportados en Francia por Rouillet (OR:0,71), Massicotte en Canadá ($p < 0,0001$), Goldaracena en Argentina (0,001), Fernandes ($p < 0,001$) y Araújo en Portugal ($p < 0,001$) (30,33,34,37,50). Sin embargo a pesar de que es uno de los principales factores a

tener en cuenta en el momento que un paciente es llevado a este procedimiento hay que tener en cuenta que el límite de Hb mínima tolerable para transfusión de GRE varía de acuerdo al sitio de referencia y al anestesiólogo tratante.

En la experiencia reportada por Detry y Snook (67,68) en pacientes testigo de Jehová que fueron llevados a trasplante hepático ortotópico evitando la transfusión de GRE intraoperatoria y a pesar de ser una serie de casos y un reporte de caso respectivamente se evidencia como estrategias donde se optimiza la Hb preoperatoria con la administración de eritropoyetina, suplementos de hierro y ácido fólico pueden ser usadas de forma exitosa en un procedimiento como este que tiene un alto riesgo de sangrado y de transfusión de hemoderivados.

Analizando los factores de riesgo el tiempo de fase anhepática coincidió con lo reportado previamente por Kong (69), en dicho trabajo se encontró que en pacientes que fueron llevados a trasplante hepático con una fase anhepática ≥ 60 minutos niveles incrementados de trombomodulina al igual que del radio de proteína C activada circulante/ antígeno de proteína C, lo cual nos indica cambios significativos en el sistema trombomodulina/proteína C, es importante tener en cuenta que esta vía provee un mecanismo inhibitorio de retroalimentación que suprime la activación excesiva de la coagulación sanguínea, lo cual en un principio explicaría dichos hallazgos(70).

La edad del donante concordó con los resultados de Modanlou (OR:2,8) donde donantes mayores de 50 años tuvieron mayor tasa de transfusión de GRE (39), la razón de estos hallazgos por el momento es desconocida, pero se sospecha que probablemente sea secundario a que la función de los donantes mayores no se recupera tan rápido como la de los injertos de donantes jóvenes como resultado de la exposición a isquemia que se genera en el órgano, sin embargo no hay literatura al respecto; lo que se ha documentado es una reducción en el flujo sanguíneo y esplácnico relacionado al envejecimiento donde el tamaño y volumen

hepático, pasan de ser un 2,5% del peso corporal a los 50 años a un 1,6 a los 90 años(71).

Lo más inusual respecto a lo descrito por otros centros fue el uso de salvador de células como factor de riesgo para transfusión de GRE, el cual había sido reportado por Kirnap en Turquía ($p \leq 0,01$) y por Sunkarankutty en Brasil (sin significancia estadística) como un factor protector para disminuir la tasa de transfusión de GRE (72,73); algo que podría explicar estos hallazgos es que debido al costo de los insumos este recurso solo se usa cuando a criterio del cirujano o del anestesiólogo se considere que el paciente tiene alto riesgo de sangrado intraoperatorio, lo cual genera un claro sesgo de selección. A raíz de los resultados se cree el mayor beneficio del salvador se vería en aquellos pacientes en donde se transfunde 1 unidad o menos que es la cantidad recolectada aproximada cuando este se usa, beneficiando a estos pacientes al no recibir sangre foránea.

Las variables que clasifican la severidad y el pronóstico de la enfermedad hepática solo tuvieron significancia estadística en el análisis univariado a diferencia de CPT A (OR: 0,81) que fue encontrada por Rouillet en Francia como un factor protector para transfusión de GRE(50) o el puntaje MELD reportado por Schrem (OR:1,016) en Alemania(55), Fernandes (OR: 1,09) en Portugal(30) y Solves ($p=0,043$) en España(14) que fueron reportadas como un factores de riesgo para transfusión de GRE en trasplante hepático.

Incluso aquellas variables que constituyen el puntaje MELD han sido reportadas en diferentes trabajos por separado como factores de riesgo para transfusión de GRE:

- Creatinina por Cywinski (OR: 1,34) en Cleveland (54) y por Mondalou (OR: 3,8) en San Louis; Missouri(39).

- INR: por Gamil ($p < 0,001$) en Bélgica (29), por Cywinski (OR: 1,81) en Cleveland (54), por Fernandes (OR: 1,59) (30) y Araújo ($p < 0,001$) en Portugal(42).
- Bilirrubina OR:1,04 por Rana (31).

En relación con los hallazgos encontrados por Munar y Montes en el 2007(22) en esta institución, en los cuales los niveles de albumina y hematocrito que tuvieron significancia estadística para transfusión de GRE, en esta muestra de pacientes solo el Hcto (OR: 0,82) tuvo significancia estadística en el análisis univariado lo cual puede deberse a un aumento en el tamaño de muestra en el estudio actual.

Dentro de los factores protectores para la transfusión de GRE que fueron reportados por otros grupos de trasplante hepático llama la atención: la tromboelastografía ($p < 0,001$) por Leon-Justel en España (12), al igual que la administración de antifibrinolíticos por Badenoch ($p = 0,003$) (74) y Gurusamy (SMD -0.61; 95% CI -0.82 a -0.40) (75), los cuales no tuvieron significancia estadística ni en el análisis univariado como en el multivariado en esta muestra de pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el trabajo de Leon-Justel fue un estudio prospectivo con igual número de pacientes en el grupo que se usó y no se usó tromboelastografía y por otro lado el estudio de Gurusamy fue un metaanálisis donde la administración de aprotinina fue un factor protector para la disminución de transfusión de hemoderivados.

Un hallazgo interesante fue que el uso de la monitorización hemodinámica a través medición de la presión de la arteria pulmonar por medio del catéter de Swan Ganz que permite la monitorización hemodinámica más rigurosa, no tuvo significancia estadística e incluso el uso de monitoria con Vigilance que permite la medición del gasto cardiaco y la saturación venosa de oxígeno de forma continua y ha sido usado como una guía fisiológica de transfusión según lo descrito por Vallet-(76), no fue un factor protector como se pensaba que podría llegar a ser

sino un factor de riesgo (OR: 2,08) para transfusión de GRE en el análisis univariado, lo que podría indicar que no se están interpretando de forma adecuada los datos durante el procedimiento.

El uso de flebotomía ($p < 0,001$) ha sido reportado por Massicotte en Canadá (33) como un factor protector para la transfusión de GRE y otros hemoderivados, debido al descenso de la presión venosa portal al igual que el sangrado durante la fase de disección, sin embargo no es una práctica usual en este centro de trasplantes. Una de las variables que no fueron analizadas en este trabajo pero que si han sido reportadas en otros centros de trasplante hepático son la diferencia de prácticas transfusionales entre anestesiólogos(36), en este centro este tipo de anestesia es realizado por 7 anestesiólogos cardiorácicos con un entrenamiento y experiencia adicional en este procedimiento.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que solo refleja la experiencia de un único hospital, hay que tener en cuenta que la decisión de realizar una intervención como en el uso de antifibrinolíticos o el salvador de células depende del criterio del anestesiólogo e incluso del cirujano, igualmente el tipo de monitoria hemodinámica con catéter de Swan Ganz, Vigilance y el uso de la tromboelastografía depende de la preferencia del anestesiólogo y si quien está a cargo del caso lo considera pertinente, muchas de estas decisiones son influidas por factores económicos o disponibilidad de los insumos, situaciones que no son infrecuente en el sistema de salud de Colombia. Para el futuro es pertinente hacer estudios aleatorizados y prospectivos con algunas de estas variables para disminuir el riesgo de un error estadístico.

9. CONCLUSIÓN

Para los 190 trasplantes hepáticos de donante ortotópico realizados entre 2013 y 2017 la mediana de transfusión fue de 2 unidades de GRE por paciente con un porcentaje de pacientes transfundidos con GRE de 54,7%, no se encontraron cambios en el patrón de transfusión a través de los años en que se realizó el análisis.

Después del análisis multivariado las variables con significancia estadística fueron Hb, tiempo de fase anhepática y edad del donante como ya había sido reportado por otros grupos de trasplante hepático en la literatura y por sorpresa el uso de salvador de células como factor de riesgo para transfusión de GRE lo que diferencia este grupo de otros en el mundo, posibles explicaciones de este resultado es que solo se usa este recurso cuando se sospecha de sangrado masivo y no como en otros centros donde su uso es rutinario . Los anteriores hallazgos también permiten concluir a pesar de una tasa de transfusión baja en este tipo de cirugía todavía existe campo para mejorar.

Para optimizar la morbilidad y mortalidad de los pacientes que van a ser llevados a este procedimiento se puede optimizar la Hb mientras el paciente se encuentre en lista de espera para el procedimiento. Se recomienda la realización de estudios prospectivos y aleatorizados para evaluar de forma más adecuada las intervenciones que se le están realizando durante este procedimiento como la administración de antifibrinolíticos, el uso de salvador de células, la relevancia del tipo de monitoria hemodinámica con catéter de Swan Ganz o Vigilance y el uso de pruebas viscoelásticas como la tromboelastografía en la evaluación del estado de la coagulación del paciente.

10. ANEXOS

ANEXO 1 FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



FUNDACIÓN
CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE
ANESTESIOLOGÍA

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: “FACTORES DE RIESGO PARA TRANSFUSIÓN DE GLOBULOS ROJOS INTRAOPERATORIO EN LA POBLACIÓN ADULTA SOMETIDA A TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTOPICO EN LA FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL (2013 -2017)”.

Datos Demográficos		
Nombre		Unidad de Medición
Historia Clínica		
Identificación		
Edad		Años
Sexo		Masculino o Femenino
CPT		A, B o C
MELD		Numérico
BUN		mg/dl
Creatinina		mg/dl
Niveles de Bilirrubina		mg/dl
INR		Numérico
Albumina		g/dl
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		Porcentaje (%)
Fibrinógeno		mg/dl
Conteo Plaquetario		Numérico
Calcio		mg/dl
Encefalopatía		Si o No

previa al procedimiento		
Cirugía abdominal previa		Si o No
Grado de varices esofágicas		Numérico: I, II, III, IV
Sangrado de Vías Digestivas altas Previo		Si o No
Etiología de la Cirrosis (Diagnóstico primario)		
Etiología de la Cirrosis (Diagnóstico específico)		
Variables Quirúrgicas		
Trombosis de la vena porta		Si o No
Tiempo quirúrgico completo		Minutos
Tiempo de fase Anhepática		Minutos
Temperatura Mayor y Menor		Grados Celsius
Presencia de ascitis		Si o No
Presencia de Esplenomegalia		Si o No
Isquemia fría		Minutos
Transfusión de Hemoderivados		
Transfusión de Hemoderivados		Si o No
Glóbulos Rojos		Unidades

Empaquetados		
Plasma Fresco Congelado		Unidades
Plaquetas		Unidades
Crioprecipitados		Unidades
Variables Conductas Protectoras		
Salvador de Células		Si o No
PVC: Valor Máximo		mmHg
PVC: Valor Mínimo		mmHg
PEEP: Valor Máximo		cmH2O
PEEP: Valor Mínimo		cmH2O
Tromboelastografía		Si o No
Ácido Tranexámico		Si o No
Catéter de Swan Ganz		Si o No
Monitoria Hemodinámica con Vigilance:		Si o No
Variables del donante		
Edad		años
Sexo		Masculino o Femenino

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Parra CO, Cirujana M, María L, Arrázola O, Posso H, Asesor V. Survival in Patients with Liver Transplantation performed in the Fundación Cardioinfantil between 2005 and 2013 Camila. 2015;1–53. Available from: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/10554/1015398846-2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Mejía GA, Olarte-Parra C, Pedraza A, Rivera JB, Benavides CA. Biliary Complications after Liver Transplantation: Incidence, Risk Factors and Impact on Patient and Graft Survival. *Transplant Proc* [Internet]. 2016;48(2):665–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.033>
3. Steadman RH, Wray CL. Anestesia para el trasplante De Órganos Abdominales [Internet]. Miller. Anestesia. Elsevier España; 2016. 2262-2291 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9022-927-9/00074-3>
4. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C, et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol*. 2013;5(1):1–15.
5. Cleland S, Corredor C, Ye JJ, Srinivas C, McCluskey SA. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J Transplant* [Internet]. 2016;6(2):291. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v6/i2/291.htm>
6. Chidananda Swamy MN. Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth*. 2014;58(5):647–51.
7. Starczewska AMH, Giercuskiewicz D. Perioperative bleeding in patients undergoing liver transplantation. 2015;48(1):34–40.
8. Clevenger B, Mallett S V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6146–58.
9. Goldaracena N, Méndez P, Quiñonez E, Devetach G, Koo L, Jeanes C, et al. Liver Transplantation without Perioperative Transfusions Single-Center Experience Showing Better Early Outcome and Shorter Hospital Stay. 2013;2013.
10. Fayed N, Mourad W, Yassen K, G?rtinger K. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfus Med Hemotherapy*. 2015;42(2):99–108.
11. Grossman BJ, Modanlou KA, Oliver DA. Liver donor's age and recipient's serum creatinine predict blood component use during liver transplantation. *Transfusion*. 2009;49(12):2645–51.
12. Leon-justel A, Noval-padillo JA, Alvarez-rios AI, Mellado P, Gomez-bravo MA, Álamo JM, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient

- outcome. Clin Chim Acta [Internet]. 2015;446:277–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.04.022>
13. Ghaffaripour S, Mahmoudi H, Khosravi MB, Sahmeddini MA, Eghbal H, Sattari H, et al. Preoperative factors as predictors of blood product transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. Prog Transplant [Internet]. 2011;21(3):254–9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84856407653&partnerID=tZOtx3y1>
 14. Solves P, Carpio N, Moscardo F, Lancharro A, Cano I, Moya A, et al. Transfusion management and immunohematologic complications in liver transplantation: Experience of a single institution. Transfus Med Hemotherapy. 2015;42(1):8–14.
 15. Boin IFSF, Leonardi MI, Luzo ACM, Cardoso AR, Caruy CA, Leonardi LS. Intraoperative Massive Transfusion Decreases Survival After Liver Transplantation. Transplant Proc. 2008;40(3):789–91.
 16. Hendriks HGD, Meer J Van Der, Wolf JTM De, Peeters PMJG, Porte RJ, Jong K De, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. 2005;673–9.
 17. Reichert B, Kaltenborn A, Becker T, Schiffer M, Klempnauer J, Schrem H. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. Langenbeck's Arch Surg. 2014;399(4):429–40.
 18. Pereboom ITA, De Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HGD, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. Anesth Analg. 2009;108(4):1083–91.
 19. Ozkardesler S, Avkan-Oguz V, Akan M, Unek T, Ozbilgin M, Meseri R, et al. Effects of blood products on nosocomial infections in liver transplant recipients. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant [Internet]. 2013;11(6):530–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=23901878>
 20. Krzanicki D, Sugavanam A, Mallett S. Intraoperative Hypercoagulability During Liver Transplantation as Demonstrated by Thromboelastography. 2013;44(0):852–61.
 21. Ks G, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Ak B, Br D. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation (Review). 2012;(12).
 22. Munar Gonzalez FD, Montes Romero FR, Rincón JD. DETERMINACION DE PREDICTORES ASOCIADOS A SANGRADO INTRAOPERATORIO Y COMPORTAMIENTO.
 23. Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, Blackborne L. The use of fresh whole blood in massive transfusion. J Trauma - Inj Infect Crit Care. 2006;60(6 SUPPL.).
 24. Smith CE. Trauma Anesthesia. 2008. 122 p.

25. Stahl JE, Kreke JE, Abdul Malek FA, Schaefer AJ, Vacanti J. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: A meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3(6).
26. Halazun KJ, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Willis S, Ahmad N. Warm Ischemia in Transplantation: Search for a Consensus Definition. *Transplant Proc*. 2007;39(5):1329–31.
27. Ks G, Pamecha V, Br D. Piggy-back graft for liver transplantation (Review). 2011;(1).
28. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C, et al. Blood loss , predictors of bleeding , transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. 2013;5(1):1–15.
29. Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, Verhaegen M, Desschans B, Monbaliu D, et al. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc [Internet]*. 2012;44(9):2857–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.085>
30. Fernandes DS, Real CCP, Sá PA, Romão C, Correia FBM, Barros D, et al. Pre-operative predictors of red blood cell transfusion in liver transplantation Diogo. 2014;1–4.
31. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood Transfusion Requirement During Liver Transplantation Is an Important Risk Factor for Mortality. 2013;902–7.
32. Pirat A, Sargin D, Torgay A, Arslan G. Identification of preoperative predictors of intraoperative blood transfusion requirement in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002;34(6):2153–5.
33. Massicotte L, Thibeault L, Roy A. Classical Notions of Coagulation Revisited in Relation with Blood Losses , Transfusion Rate for 700 Consecutive Liver Transplantations. 2015;1(212):538–46.
34. Goldaracena N, Méndez P, Quiñonez E, Devetach G, Koo L, Jeanes C, et al. Liver Transplantation without Perioperative Transfusions Single-Center Experience Showing Better Early Outcome and Shorter Hospital Stay. *J Transplant [Internet]*. 2013;2013:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jtrans/2013/649209/>
35. Wannhoff A, Schemmer P. Relationship Between Conventional Coagulation Tests and Bleeding for 600 Consecutive Liver Transplantations. 2014;13–5.
36. Massicotte L, Sassine M-P, Lenis S, Roy A. Transfusion Predictors in Liver Transplant. *Anesth Analg [Internet]*. 2004;1245–51. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000539-200405000-00011>
37. Ara??jo T, Cordeiro A, Proen??a P, Perdigoto R, Martins A, Barroso E. Predictive Variables Affecting Transfusion Requirements in Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc [Internet]*. 2010;42(5):1758–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.10.007>
38. Deakin M, Gunson BK, Dunn JA, McMaster P, Tisone G, Warwick J, et al. Factors influencing blood transfusion during adult liver transplantation. *Ann R*

- Coll Surg Engl [Internet]. 1993 Sep;75(5):339–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2497978/>
39. Modanlou KA, Oliver DA, Grossman BJ. Liver donor's age and recipient's serum creatinine predict blood component use during liver transplantation. *Transfus Pract*. 2009;49(December):2645–51.
 40. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, Agopian VG, Kaldas FM, Farmer D, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg*. 2013;216(5):902–7.
 41. MOTSCHMAN TL, TASWELL HF, BRECHER ME, RAKELA J, GRAMBSCH PM, LARSON-KELLER JJ, et al. Intraoperative Blood Loss and Patient and Graft Survival in Orthotopic Liver Transplantation: Their Relationship to Clinical and Laboratory Data. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 1989 Mar 1 [cited 2017 Oct 15];64(3):346–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619612652562>
 42. Araújo T, Cordeiro A, Proença P, Perdigoto R, Martins A, Barroso E. Predictive Variables Affecting Transfusion Requirements in Orthotopic Liver Transplantation. *TPS [Internet]*. 2010;42(5):1758–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.10.007>
 43. Cleland S, Corredor C, Ye JJ, Srinivas C, McCluskey SA. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J Transplant [Internet]*. 2016;6(2):291. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v6/i2/291.htm>
 44. Findlay JY, Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. *J Clin Anesth*. 2000;12(4):319–23.
 45. Steib a, Freys G, Lehmann C, Meyer C, Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can J Anaesth*. 2001;48(11):1075–9.
 46. Massicotte L, Sassine M, Lenis S. Transfusion Predictors in Liver Transplant. 2004;
 47. Perkins JD. Derivation of a Risk Index for the Prediction of Massive Blood Transfusion in Liver Transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13(3):465–6.
 48. Mangus RS, Kinsella SB, Nobari MM, Fridell JA, Vianna RM, Ward ES, et al. Predictors of Blood Product Use in Orthotopic Liver Transplantation Using the Piggyback Hepatectomy Technique. 2007;3213:3207–13.
 49. Massicotte L, Beaulieu D, Roy J-D, Marleau D, Vandenbroucke F, Dagenais M, et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation*. 2009;87(11):1689–94.
 50. Rouillet S, Biais M, Millas E, Revel P, Quinart a, Sztark F. Risk factors for bleeding and transfusion during orthotopic liver transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim [Internet]*. 2011;30(4):349–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2011.01.008>
 51. Varotti G, Santori G, Andorno E, Morelli N, Ertreo M, Strada P, et al. Impact of model for end-stage liver disease score on transfusion rates in liver transplantation. *Transplant Proc [Internet]*. 2013;45(7):2684–8. Available

- from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.006>
52. Abstracts of the ILTS (International Liver Transplantation Society) 19th Annual International Congress. *Liver Transpl.* 2013;Suppl 1:S86-334.
 53. De Santis GC, Brunetta DM, Nardo M, Oliveira LC, Souza FF, Cagnolati D, et al. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 2014;50(1):99–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.10.006>
 54. Cywinski JB, Alster JM, Miller C, David P, Parker BM. Prediction of Intraoperative Transfusion Requirements During Orthotopic Liver Transplantation and the Influence on Postoperative Patient Survival. 2014;118(2):428–37.
 55. Schrem H, Focken M, Kaltenborn A. Post-Operative Hemorrhage After Liver Transplantation : Risk Factors and Long-Term Outcome. 2016;46–55.
 56. Nishida S, Nakamura N, Vaidya A, Levi DM, Kato T, Nery JR, et al. Piggyback technique in adult orthotopic liver transplantation: An analysis of 1067 liver transplants at a single center. *Hpb.* 2006;8(3):182–8.
 57. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, et al. Transfusion Rate for 500 Consecutive Liver Transplantations. *Transplant J.* 2012;93(12):1276–81.
 58. Chidananda Swamy MN, Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, Verhaegen M, Desschans B, et al. Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2013;58(5):647–51. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3230/full/v6/i2/291.htm>
 59. Byram SW, Gupta RA, Ander M, Edelstein S, Andreatta B. Effects of Continuous Octreotide Infusion on Intraoperative Transfusion Requirements During Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc* [Internet]. 2015;47(9):2712–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.07.036>
 60. Real C, Fernandes DS, Couto PS, Barros FC De, Esteves S, Aragão I, et al. Survival Predictors in Liver Transplantation: Time-Varying Effect of Red Blood Cell Transfusion. *Transplant Proc* [Internet]. 2016;48(10):3303–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.08.045>
 61. Liu S, Fan J, Wang X, Gong Z, Wang S, Huang L, et al. Intraoperative Cryoprecipitate Transfusion and Its Association with the Incidence of Biliary Complications after Liver Transplantation-A Retrospective Cohort Study. 2013;8(5):1–8.
 62. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373–9.
 63. Denault Y, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Massicotte L. Transfusion Rate for 500 Consecutive Liver Transplantations : Experience of One Liver Transplantation Center. 2012;93(12):1276–81.
 64. De Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, Van Der Hilst CS, Hendriks HGD, Slooff MJH, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg.*

- 2008;106(1):32–44.
65. Reichert B, Kaltenborn A, Becker T. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. 2014;429–40.
 66. Tischer S, Miller JT. Pharmacologic Strategies to Prevent Blood Loss and Transfusion in Orthotopic Liver Transplantation. *Crit Care Nurs Q* [Internet]. 2016;39(3):267–80. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002727-201607000-00008>
 67. Detry O, Deroover A, Delwaide J, Delbouille MH, Kaba A, Joris J, et al. Avoiding blood products during liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2869–70.
 68. Snook NJ, O’Beirne HA, Enright S, Young Y, Bellamy MC. Use of recombinant human erythropoietin to facilitate liver transplantation in a Jehovah’s Witness. *Br J Anaesth*. 1996;76(5):740–3.
 69. Kong HY, Huang SQ, Zhu SM, Wen XH. Role of anhepatic time in endothelial-related coagulation in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2018 May 23];79(4):391–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23419336>
 70. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, Zogg M, Kalloway S, Degen JL, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. *Nat Med*. 2003;9(3):331–7.
 71. Edition T, Reves JG, Barnett SR, Mcswain JR, Rooke GA. *Geriatric Anesthesiology*.
 72. Sankarankutty AK, Mente ED, Teixeira AC, Souza FF, Castro e Silva O de, Andrade CM de, et al. Impact of blood salvage during liver transplantation on reduction in transfusion requirements TT - Impacto do uso do cell saver na redução de transfusão sanguínea durante o transplante de fígado. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2015;21(supl.1):315–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502006000700011
 73. Kirnap M, Tezcaner T, Ayvazoğlu Soy HE, Akdur A, Yıldırım S, Torgay A, et al. Efficacy of cell saver use in living-donor liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2015;13:315–7.
 74. Badenoch A, Sharma A, Gower S, Selzner M, Srinivas C, Wąsowicz M, et al. The Effectiveness and Safety of Tranexamic Acid in Orthotopic Liver Transplantation Clinical Practice: A Propensity Score Matched Cohort Study. Vol. 101, *Transplantation*. 2017. 1658-1665 p.
 75. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011;(12):CD009052. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161443>
 76. Vallet B, Robin E, Lebuff G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. 2010;

