

UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO  
EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA



Universidad Euskal Herriko  
del País Vasco Unibertsitatea

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

# **Manejo de la hemostasia guiada por tromboelastometría en cirugías de alta complejidad.**

Tesis doctoral presentada por

**Natalia Lekerika Royo**

para optar al grado de Doctor por la Universidad del País Vasco  
UPV / EHU

Bilbao, 2023

Directores:  
Andrés Valdivieso López  
Alberto Martínez Ruiz



*A las mujeres de mi vida: mi madre y mi abuela.*

*Ellas me dieron las alas de mi independencia,*

*mi libertad, mi felicidad.*





## AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis:

Andrés Valdivieso, por su valiosa experiencia, su acompañamiento y su disposición en todo momento.

Alberto Martínez, por confiar siempre en mi trabajo profesional y apoyar este proyecto desde el principio.

Y, sobre todo, agradezco a ambos su implicación, que ha sido indispensable para el desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros de trabajo, Rosa Gutiérrez, Leire Prieto, Ariadna Varela, Jokin Arco, Agustín Gómez y Unai Olabarrieta, por su inestimable labor de recogida de datos.

A mi amiga Mercedes Calvo, por su apoyo incondicional, por su entusiasmo en cada avance, por su talante siempre positivo y por hacer de este trabajo de investigación un camino ilusionante.

A Miguel Calle, por estar ahí. Gracias por enseñarme que hasta la carrera más pequeña cuenta para correr un maratón.

A mi familia:

A mi madre, María José Lekerika, porque aquella frase que me dijiste con quince años, “Lucha por lo que crees”, ha sido el motor de mi vida y también de este trabajo. Tu espíritu de superación, tus valores, tu comprensión y tu integridad han sido un ejemplo en mi profesión. Gracias por quererme tanto.

A mi abuela Irene, por haberme inculcado que se aprende desde la humildad. Tu generosidad y cariño han sido grandes pilares en mi trayectoria vital.

A mi tío Julián, a mi abuelo y a Rodolfo, ellos me enseñaron que el amor viene también de otros vínculos que pueden llegar a ser tan fuertes como los de la sangre.

Este trabajo tiene un poco de cada uno de vosotros.

Muchas gracias.



## **ABREVIATURAS**



## LISTADO DE ABREVIATURAS

ABR	ABRIL
A5	AMPLITUD DEL COÁGULO EN EL MINUTO 5
A10	AMPLITUD DEL COÁGULO EN EL MINUTO 10
AAS	ACIDO ACETILSALICÍLICO
ACFA	FIBRILACIÓN AURICULAR CRÓNICA
ACOS	ANTICOAGULANTES ORALES
ACT	TIEMPO DE ACTIVACIÓN DEL COÁGULO
ACV	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
ADH	HORMONA ANTIDIURÉTICA
ADP	DIFOSFATO DE ADENOSINA
AT	ANTITROMBINA
APTT	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO
ASA	CLASIFICACIÓN SOCIEDAD AMERICANA ANESTESIOLOGÍA
Ca	CALCIO
CBP	CIRROSIS BILIAR PRIMARIA
CC	CIRUGÍA CARDIACA
CD	CORONARIA DERECHA
CEC	CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA
CH	CONCENTRADO DE HEMATIES
CI	CORONARIA IZQUIERDA
CID	COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA
CFT	TIEMPO DE FORMACIÓN DEL COÁGULO
COX-1	CICLOOXIGENASA 1
CPP	COMPLEJO PROTROMBÍNICO
CT	TIEMPO DE COAGULACIÓN
CX	CIRCUNFLEJA
DA	DESCENDENTE ANTERIOR
DP	DESCENDENTE POSTERIOR
DLP	DISLIPEMIA
DM	DIABETES MELLITUS
EAP	EDEMA AGUDO DE PULMÓN
EDTA	ACIDO ETILENDIAMINOTETRAACÉTICO
ENE	ENERO
EPO	ERITROPOYETINA
EPOC	ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
EXADV	EXADICTO A DROGAS POR VÍA PARENTERAL
F	FACTOR DE COAGULACIÓN
FI	INHIBIDOR DE LA FIBRINOLISIS

FT	FACTOR TISULAR
FvW	FACTOR DE VON WILLEBRAND
GC	GASTO CARDIACO
GGT	GAMMA GLUTARIL TRANSFERASA
GOT	ASPARTATO AMINOTRANSFERASA
GP	GLUCOPROTEINA
GPT	ALANINO AMINOTRANSFERASA
GPVH	GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSO HEPÁTICO
Hb	HEMOGLOBINA
HBPM	HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR
Hcto	HEMATOCRITO
HDA	HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA
HTA	HIPERTENSIÓN ARTERIAL
HNF	HEPARINA NO FRACCIONADA
HTTP	HIPERTENSIÓN PULMONAR
HTP	HIPERTENSIÓN PORTAL
IMC	ÍNDICE DE MASA CORPORAL
IC	INTERVALO DE CONFIANZA
ICa	INDICE CARDIACO
IECAS	INHIBIDORES ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA
INR	ÍNDICE INTERNACIONAL NORMALIZADO
IQ	INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA
IRC	INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
IOT	INTUBACIÓN OROTRAQUEAL
LI30	ÍNDICE DE LISIS A LOS 30 MINUTOS
MCF	FIRMEZA MÁXIMA DEL COÁGULO
ML	LISIS MÁXIMA
NOV	NOVIEMBRE
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
PAIs	INHIBIDORES DE LOS ACTIVADORES DEL PLASMINÓGENO
PAPM	PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR MEDIA
PAR	RECEPTOR ACTIVADO POR PROTEASA
PBM	PATIENT BLOOD MANAGEMENT
PFA	ANALIZADOR FUNCIÓN PLAQUETAR
PFC	PLASMA FRESCO CONGELADO
PLA	PLAQUETAS
POCT	TEST A LA CABECERA DEL PACIENTE (POINT OF CARE TEST)
REA	REANIMACIÓN
ROTEG	TROMBOELASTOGRAFÍA ROTACIONAL
ROTEM	TROMBOELASTOMETRÍA ROTACIONAL

RVP	RESISTENCIAS VASCULARES PULMONARES
RVS	RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS
SC	SUPERFICIE CORPORAL
SDRA	SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO
SNP	SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
SVO <sub>2</sub>	SATURACIÓN VENOSA CENTRAL DE O <sup>2</sup>
TAFI	INHIBIDOR DE LA FIBRINOLISIS ACTIVADO POR TROMBINA
TBC	TUBERCULOSIS
TEG	TROMBOELASTOGRAFÍA
TEM	TROMBOELASTOMETRÍA
TEP	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR
TFPI	INHIBIDOR DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR
TH	TRASPLANTE HEPÁTICO
TIF	TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA
TP	TIEMPO DE PROTROMBINA
tPA	ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TISULAR
TT	TIEMPO DE TROMBINA
TEP	TROMBOEMBOLIA PULMONAR
TVP	TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA
TRALI	DAÑO PULMONAR AGUDO RELACIONADO CON LA TRANSFUSIÓN
UCI	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO
uPA	PROUROQUINASA
URG	URGENCIA
VETS	TEST VISCOELÁSTICOS
VHB	VIRUS HEPATITIS B
VHC	VIRUS HEPATITIS C
VHD	VIRUS HEPATITIS D
VHE	VIRUS HEPATITIS E
VIH	VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
VMNI	VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA
ZPI	INHIBIDOR DE PROTEASAS DEPENDIENTE DE PROTEINA Z





# ÍNDICE DE TABLAS



## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1	Reactivos ROTEM .....	28
TABLA 2	Características de los pacientes trasplantados .....	67
TABLA 3	Características de la analítica basal de los receptores .....	68
TABLA 4	Características de los donantes hepáticos .....	68
TABLA 5	Características de la cirugía del TH .....	70
TABLA 6	Pacientes transfundidos (estudio TH) .....	71
TABLA 7	Unidades transfundidas (estudio TH) .....	72
TABLA 8	Análisis bivariante de la transfusión de cualquier hemoderivado-TH .....	73
TABLA 9	Análisis multivariante para la transfusión de cualquier hemoderivado-TH .....	73
TABLA 10	Análisis bivariante de la transfusión de PFC-TH .....	74
TABLA 11	Análisis multivariante para la transfusión PFC-TH .....	74
TABLA 12	Análisis bivariante de la transfusión de CH-TH .....	75
TABLA 13	Análisis multivariante para la transfusión CH-TH .....	75
TABLA 14	Análisis bivariante de la transfusión de plaquetas-TH .....	76
TABLA 15	Análisis multivariante para la transfusión de plaquetas-TH .....	76
TABLA 16	Complicaciones TH .....	79
TABLA 17	Tabla cruzada supervivencia a 1 año TH .....	80
TABLA 18	Tabla cruzada supervivencia a 3 años TH .....	81
TABLA 19	Estimación de supervivencia a 3 años TH .....	81
TABLA 20	Prueba Log Rank de supervivencia a 3 años TH .....	82
TABLA 21	Tabla cruzada supervivencia a 5 años TH .....	83
TABLA 22	Estimación de supervivencia a 5 años TH .....	83
TABLA 23	Prueba Log Rank de supervivencia a 5 años TH .....	84
TABLA 24	Análisis descriptivo del parámetro A10 exTEM-TH .....	86
TABLA 25	Prueba de normalidad del parámetro A10 exTEM-TH .....	86
TABLA 26	Análisis descriptivo del parámetro MCF exTEM-TH .....	87
TABLA 27	Prueba de normalidad del parámetro MCF exTEM-TH .....	87
TABLA 28	Análisis descriptivo del parámetro A10 fibTEM-TH .....	88

TABLA 29	Prueba de normalidad del parámetro A10 fibTEM-TH .....	88
TABLA 30	Análisis descriptivo del parámetro MCF fibTEM-TH .....	89
TABLA 31	Prueba de normalidad del parámetro MCF fibTEM-TH .....	89
TABLA 32	Análisis descriptivo de las plaquetas-TH .....	90
TABLA 33	Prueba de normalidad de las plaquetas-TH .....	90
TABLA 34	Análisis descriptivo del fibrinógeno-TH .....	91
TABLA 35	Prueba de normalidad del fibrinógeno-TH .....	91
TABLA 36	Correlación entre las diferentes variables-TH .....	93
TABLA 37	Correlación parámetros precoces y MCF exTEM y fibTEM-TH .....	94
TABLA 38	Correlación parámetros exTEM con las plaquetas-TH .....	95
TABLA 39	Correlación parámetros exTEM con la concentración de fibrinógeno-TH .....	96
TABLA 40	Correlación parámetros fibTEM con la concentración de fibrinógeno-TH .....	97
TABLA 41	Tabla de coeficientes para A10 y MCF exTEM .....	100
TABLA 42	Predicción de valores precoces del exTEM .....	100
TABLA 43	Tabla de coeficientes para el A10 y el MCF fibTEM .....	101
TABLA 44	Predicción de valores precoces del fibTEM .....	101
TABLA 45	Tabla de coeficientes para las plaquetas y el A10 exTEM .....	102
TABLA 46	Valores del A10 exTEM predictores de trombocitopenia .....	103
TABLA 47	Tabla de coeficientes para plaquetas y MCF exTEM .....	103
TABLA 48	Valores del MCF exTEM predictores de trombocitopenia .....	104
TABLA 49	Tabla de coeficientes para fibrinógeno y A10 fibTEM .....	105
TABLA 50	Valores del A10 fibTEM predictores de hipofibrinogenemia .....	106
TABLA 51	Tabla de coeficientes para fibrinógeno y MCF fibTEM .....	106
TABLA 52	Valores de MCF fibTEM predictores de hipofibrinogenemia .....	107
TABLA 53	Valores del área bajo la curva del A10 y MCF exTEM para trombocitopenia < 100.000 pla/ $\mu$ l .....	109
TABLA 54	Valores del área bajo la curva del A10 y MCF exTEM para trombocitopenia < 50.000 pla/ $\mu$ l .....	110
TABLA 55	Valores del área bajo la curva del A10 y MCF exTEM para hipofibrinogenemia < 150 mg/dl .....	111
TABLA 56	Valores del área bajo la curva del A10 y MCF fibTEM para hipofibrinogenemia < 150 mg/dl .....	112
TABLA 57	Características de los pacientes-CC .....	125

TABLA 58	Tipo de intervención quirúrgica-CC .....	126
TABLA 59	Tratamiento antiagregante/anticoagulante previo a la cirugía .....	127
TABLA 60	Características de la cirugía-CC .....	127
TABLA 61	Parámetros analíticos basales-CC .....	128
TABLA 62	Pacientes transfundidos-CC .....	129
TABLA 63	Unidades de hemoderivados transfundidas-CC .....	130
TABLA 64	Parámetros analíticos de llegada a UCI-CC .....	131
TABLA 65	Sangrado postoperatorio (1º hora y 24 primeras horas)-CC .....	131
TABLA 66	Análisis bivariante de la transfusión de cualquier hemoderivado-CC .....	132
TABLA 67	Análisis multivariante. Cualquier hemoderivado-CC .....	132
TABLA 68	Análisis bivariante de la transfusión de PFC .....	133
TABLA 69	Análisis multivariante. Transfusión de PFC-CC .....	133
TABLA 70	Análisis bivariante de la transfusión de CH-CC .....	134
TABLA 71	Análisis multivariante. Transfusión CH-CC .....	134
TABLA 72	Análisis bivariante de la transfusión de plaquetas-CC .....	135
TABLA 73	Análisis multivariante. Transfusión de plaquetas-CC .....	135
TABLA 74	Complicaciones CC .....	138
TABLA 75	Análisis descriptivo del parámetro A5 exTEM-CC .....	139
TABLA 76	Prueba de normalidad del parámetro A5 exTEM-CC .....	140
TABLA 77	Análisis descriptivo del parámetro A10 exTEM-CC .....	140
TABLA 78	Prueba de normalidad del parámetro A10 exTEM-CC .....	141
TABLA 79	Análisis descriptivo del parámetro MCF exTEM-CC .....	141
TABLA 80	Prueba de normalidad del parámetro MCF exTEM-CC .....	142
TABLA 81	Análisis descriptivo del parámetro A5 fibTEM-CC .....	142
TABLA 82	Prueba de normalidad del parámetro A5 fibTEM-CC .....	143
TABLA 83	Análisis descriptivo del parámetro A10 fibTEM-CC .....	143
TABLA 84	Prueba de normalidad del parámetro A10 fibTEM-CC .....	144
TABLA 85	Análisis descriptivo del parámetro MCF fibTEM-CC .....	144
TABLA 86	Prueba de normalidad del parámetro MCF fibTEM-CC .....	145
TABLA 87	Análisis descriptivo de las plaquetas-CC .....	145

TABLA 88	Prueba de normalidad de las plaquetas-CC .....	146
TABLA 89	Análisis descriptivo del fibrinógeno-CC .....	146
TABLA 90	Prueba de normalidad del fibrinógeno-CC .....	147
TABLA 91	Correlación de parámetros precoces de exTEM y fibTEM con MCF-CC.....	148
TABLA 92	Correlación de las plaquetas y los parámetros exTEM-CC .....	149
TABLA 93	Correlación del fibrinógeno y los parámetros exTEM-CC .....	150
TABLA 94	Correlación del fibrinógeno y los parámetros fibTEM-CC .....	151
TABLA 95	Tabla de coeficientes para A5 y MCF exTEM-CC .....	154
TABLA 96	Predicción de valores precoces del exTEM-CC .....	154
TABLA 97	Tabla de coeficientes para A5 fibTEM y MCF fibTEM-CC .....	155
TABLA 98	Predicción de valores precoces del fibTEM-CC .....	155
TABLA 99	Tabla de coeficientes para el fibrinógeno y A5 fibTEM-CC .....	156
TABLA 100	Predicción de valores A5 fibTEM para detectar hipofibrinogenemia-CC .....	157
TABLA 101	Tabla de coeficientes para el fibrinógeno y MCF fibTEM-CC .....	157
TABLA 102	Predicción de valores de MCF fibTEM para detectar hipofibrinogenemia-CC .....	158
TABLA 103	Valores del área bajo la curva del A5/MCF fibTEM para hipofibrinogenemia <150 mg/dl-CC	159

# ÍNDICE DE FIGURAS





## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	Hemostasia primaria .....	7
FIGURA 2	Teoría clásica de la cascada de la coagulación .....	8
FIGURA 3	Modelo celular de la coagulación .....	10
FIGURA 4	Teoría de la coagulación de Morawitz .....	14
FIGURA 5	Test clásicos de la coagulación .....	18
FIGURA 6	Descripción gráfica del principio de la tromboelastografía .....	22
FIGURA 7	Descripción gráfica del principio de la tromboelastometría .....	24
FIGURA 8	TEMgrama. Parámetros más usuales del ROTEM .....	24
FIGURA 9	Trombograma o curva de generación de trombina .....	42
FIGURA 10	Estudio del TH. Ubicación en el tiempo de los test .....	58
FIGURA 11	Guía de transfusión según ROTEM en TH .....	59
FIGURA 12	Grados de asociación entre variables .....	62
FIGURA 13	Curvas ROC. Análisis multivariante-TH .....	77
FIGURA 14	Tendencia intraoperatoria de los parámetros de laboratorio por grupos .....	78
FIGURA 15	Curva de supervivencia Kaplan Meier a 3 años-TH .....	82
FIGURA 16	Curva de supervivencia Kaplan Meier a 5 años-TH .....	84
FIGURA 17	Histograma del parámetro A10 exTEM-TH .....	86
FIGURA 18	Histograma del parámetro MCF exTEM-TH .....	87
FIGURA 19	Histograma del parámetro A10 fibTEM-TH .....	88
FIGURA 20	Histograma del parámetro MCF fibTEM-TH .....	89
FIGURA 21	Histograma de las plaquetas-TH .....	91
FIGURA 22	Histograma del fibrinógeno-TH .....	92
FIGURA 23	Diagramas de dispersión parámetros precoces (A10-)MCF(exTEM y fibTEM) TH..	95
FIGURA 24	Diagramas de dispersión parámetros exTEM y plaquetas-TH .....	96
FIGURA 25	Diagramas de dispersión parámetros exTEM y fibrinógeno-TH .....	96
FIGURA 26	Diagramas de dispersión parámetros fibTEM y fibrinógeno-TH .....	97
FIGURA 27	Correlaciones entre los parámetros MCF fibTEM y fibrinógeno en las diferentes fases del TH .....	98
FIGURA 28	Gráfica de regresión lineal A10 exTEM/MCF exTEM .....	99
FIGURA 29	Gráfica de regresión lineal A10 fibTEM/MCF fibTEM .....	100

FIGURA 30	Gráfica de regresión lineal plaquetas/A10 exTEM .....	102
FIGURA 31	Gráfica de regresión lineal plaquetas/MCF exTEM .....	103
FIGURA 32	Gráfica de regresión lineal fibrinógeno/A10 fibTEM .....	105
FIGURA 33	Gráfica de regresión lineal fibrinógeno/MCF fibTEM .....	106
FIGURA 34	Curva ROC de parámetros exTEM para trombocitopenia <100.000 pla/ $\mu$ l .....	108
FIGURA 35	Curva ROC de parámetros exTEM para trombocitopenia < 50.000 pla/ $\mu$ l .....	109
FIGURA 36	Curva ROC de parámetros exTEM para hipofibrinogenemia <150 mg/dl .....	110
FIGURA 37	Curva ROC de parámetros fibTEM para hipofibrinogenemia <150 mg/dl .....	111
FIGURA 38	Ubicación en el tiempo durante la CC de las analíticas .....	117
FIGURA 39	Algoritmo de decisión terapéutica guiada por ROTEM .....	119
FIGURA 40	Curva ROC. Análisis multivariante-CC .....	136
FIGURA 41	Histograma del parámetro A5 exTEM-CC .....	140
FIGURA 42	Histograma del parámetro A10 exTEM-CC .....	141
FIGURA 43	Histograma del parámetro MCF exTEM-CC .....	142
FIGURA 44	Histograma del parámetro A5 fibTEM-CC .....	143
FIGURA 45	Histograma del parámetro A10 fibTEM-CC .....	144
FIGURA 46	Histograma del parámetro MCF fibTEM-CC .....	145
FIGURA 47	Histograma de las plaquetas-CC .....	146
FIGURA 48	Histograma del fibrinógeno-CC .....	147
FIGURA 49	Correlaciones entre los parámetros precoces de CF con MCF(exTEM y fibTEM)-CC.	149
FIGURA 50	Correlaciones entre los parámetros exTEM y las plaquetas-CC .....	150
FIGURA 51	Correlaciones entre los parámetros exTEM y el fibrinógeno-CC .....	151
FIGURA 52	Correlaciones entre los parámetros fibTEM y el fibrinógeno-CC .....	152
FIGURA 53	Gráfica de regresión lineal A5 exTEM/MCF exTEM-CC .....	153
FIGURA 54	Gráfica de regresión lineal A5 fibTEM/MCF fibTEM-CC .....	154
FIGURA 55	Gráfica de regresión lineal fibrinógeno/A5 fibTEM-CC .....	156
FIGURA 56	Gráfica de regresión lineal fibrinógeno/MCF fibTEM-CC .....	157
FIGURA 57	Curvas ROC de los parámetros A5/MCF fibTEM para hipofibrinogenemia<150 mg/d	159
FIGURA 58	Desarrollo de los test viscoelásticos en el Hospital Universitario Cruces .....	163
FIGURA 59	Algoritmo de manejo de la coagulopatía cuando se ha revertido la heparina .....	208

# ÍNDICE



<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1.1 Hemostasia y modelos de coagulación .....	5
1.2 Test para monitorización de la coagulación .....	14
1.2.1. Test clásicos.....	14
1.2.2. Test a la cabecera del paciente (Point of Care Test-POCTs) .....	19
1.3. Evolución de los test viscoelásticos en cirugía cardiaca y el trasplante hepático.....	32
1.4. Sistema hemostático y cirugía hepática .....	34
1.4.1. Test clásicos de laboratorio en el paciente cirrótico .....	39
1.5. Sistemas hemostático y cirugía cardiaca .....	42
1.5.1. Test clásicos de laboratorio en cirugía cardiaca .....	48
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	49
<b>3. ESTUDIO TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO</b> .....	53
3.1. MATERIAL Y MÉTODO .....	55
3.1.1.Diseño del estudio .....	55
3.1.2.Periodo del estudio .....	55
3.1.3.Población de estudio .....	55
3.1.4.Determinación de muestra y muestreo .....	56
3.1.5.Protocolo del estudio .....	56
3.1.6.Cuestionario y base de datos .....	60
3.1.7.Análisis estadístico .....	61
3.2. RESULTADOS .....	65
3.2.1.Análisis descriptivo de las muestras .....	67
3.2.2.Transfusión de hemoderivados .....	71
3.2.3.Análisis de complicaciones y supervivencia .....	79
3.2.4.Estudio de parámetros viscoelásticos .....	85
-Análisis descriptivo .....	85
-Análisis de correlación .....	93
-Análisis de regresión .....	99
-Curvas ROC .....	108

<b>4. ESTUDIO DE CIRUGÍA CARDIACA</b> .....	113
4.1.MATERIAL Y MÉTODO .....	115
4.1.1.Diseño del estudio .....	115
4.1.2.Periodo de estudio .....	115
4.1.3.Población de estudio .....	115
4.1.4.Determinación de muestra y muestreo .....	116
4.1.5.Protocolo del estudio .....	117
4.1.6.Cuestionario y base de datos .....	120
4.1.7.Análisis estadístico .....	120
4.2.RESULTADOS .....	123
4.2.1.Análisis descriptivo de las muestras .....	125
4.2.2.Transfusión de hemoderivados .....	129
4.2.3.Análisis de complicaciones y supervivencia .....	137
4.2.4.Estudio de parámetros viscoelásticos .....	139
-Análisis descriptivo .....	139
-Análisis de correlación .....	148
-Análisis de regresión .....	153
-Curvas ROC .....	159
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	161
5.1.IMPACTO DEL USO DEL TEST VISCOELÁSTICO EN NUESTROS PACIENTES .....	163
5.1.1.Transfusiones .....	163
5.1.2.Análisis multivariante .....	178
5.1.3.Complicaciones y supervivencia .....	199
5.2.OPTIMIZACIÓN DE PARÁMETROS ROTEM .....	201
5.2.1.Valoración de los parámetros precoces de los test viscoelásticos ..	203
5.2.2.Valoración de la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia .....	205
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	211
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	215
<b>8. ANEXOS</b> .....	243
• ANEXO 1: Protocolo de manejo anestésico en Trasplante Hepático	
• ANEXO 2: Cuaderno de recogida de datos en Trasplante Hepático	
• ANEXO 3: Protocolo de manejo anestésico en Cirugía Cardíaca	
• ANEXO 4: Cuaderno de recogida de datos en Cirugía Cardíaca	
• ANEXO 5: Trabajo publicado	

# **INTRODUCCIÓN.**





El manejo clínico de la hemorragia aguda es uno de los grandes desafíos para el anestesiólogo durante la realización de cirugías complejas. Los pacientes que requieren transfusiones sanguíneas tienen un riesgo aumentado de muerte, no solo relacionado con el traumatismo o la cirugía, sino que la propia transfusión de hemoderivados funciona como un factor independiente fomentando los efectos adversos, relacionados con el daño pulmonar agudo (TRALI), las infecciones nosocomiales, sepsis y alteraciones relacionadas con la inmunomodulación, y la disfunción orgánica<sup>1-3</sup>.

Este manejo se complica en situaciones con alto riesgo de sangrado, ya que su causa y su tratamiento puede depender del escenario en que nos encontremos<sup>4</sup>.

Las guías internacionales señalan la importancia de mantener un equilibrio entre las células encargadas del aporte de oxígeno a los tejidos, y el mantenimiento de la hemostasia, tanto de las plaquetas como de los factores de coagulación<sup>5-7</sup>. Durante años, la administración de plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas se realizaba únicamente cuando la cantidad de sangre perdida era muy importante. Dicha administración se llevaba a cabo, bien de forma empírica o bien en base a los test convencionales de coagulación. Esta estrategia conducía a una coagulopatía dilucional y a un compromiso del sistema hemostático en pacientes con hemorragia masiva<sup>8</sup>.

En la práctica, se ha comprobado que los test convencionales tienen grandes limitaciones, ya que no son muy fiables como predictores de sangrado<sup>9</sup>, y, por lo tanto, no justificarían la transfusión si el paciente no sangra.

En el caso del paciente sangrante, obtener un diagnóstico rápido y exhaustivo de las causas del sangrado, que permita orientar la indicación del tratamiento más eficaz, puede reducir las necesidades de transfusión y el número de reintervenciones por sangrado y consecuentemente, el tiempo de la cirugía y las complicaciones.

En 1948 nace el concepto de test viscoelástico y comienza el desarrollo de una monitorización de la coagulación en la cabecera del paciente. La introducción de algoritmos basados en esta monitorización nos ha ayudado a identificar precozmente la coagulopatía y a guiar el tratamiento.

Así, se han establecido cuatro posibles escenarios en los que se espera un sangrado importante, donde el diagnóstico y manejo de la coagulopatía debe ser exhaustivo y precoz: la cirugía del trasplante hepático, la cirugía cardíaca, el paciente politraumatizado y la hemorragia postparto<sup>10</sup>.

## **1.1. HEMOSTASIA Y MODELOS DE COAGULACIÓN.**

La hemostasia es un fenómeno fisiológico que detiene el sangrado. Es un mecanismo de defensa que junto con la respuesta inflamatoria y de reparación, ayudan a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular.

En condiciones normales la sangre circula en fase líquida en todo el organismo. Después de una lesión vascular, la sangre se coagula sólo en el sitio de la lesión para sellar únicamente el área lesionada. La transformación de sangre líquida en coágulo sólido está regulada por el sistema hemostático y depende de una interacción compleja entre la sangre (que contiene las células y los factores que intervienen en la coagulación) y la pared vascular (el endotelio vascular en condiciones fisiológicas tiene propiedades anticoagulantes, pero puede presentar propiedades procoagulantes cuando se rompe el equilibrio).

La cirugía produce una lesión que estimula la respuesta hemostática, que en condiciones patológicas puede conducir a una hemorragia incontrolable. Es importante conocer cómo funciona nuestro sistema de coagulación para hacer un manejo óptimo, minimizar las pérdidas hemáticas y, con ello, la necesidad de transfusión.

La respuesta hemostática se activa en pocos segundos después de la lesión del endotelio (que normalmente hace de barrera entre la circulación y el tejido a irrigar), provocando el contacto de la sangre con el tejido conectivo subendotelial. Esta interacción entre la pared vascular y la sangre marcará el inicio y estará presente durante todo el proceso.

Esta unión es solo el comienzo de un complejo proceso en el que podemos diferenciar tres fases: la hemostasia primaria, la hemostasia secundaria y la fibrinólisis.

La hemostasia primaria se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión y tiene una importancia enorme para detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas.

Al lesionarse el vaso, lo primero que se produce es una vasoconstricción de este; es imprescindible este paso, ya que por un lado, evita una pérdida sanguínea inmediata, y por otro lado, genera un flujo turbulento que aproxima las plaquetas que se encuentran en el torrente sanguíneo hacia la lesión. Posteriormente, estas plaquetas se adhieren a la zona del vaso lesionada, se forma el llamado tapón plaquetar, sellándose la lesión de la pared y cediendo temporalmente la hemorragia.

El punto de partida de esta adhesión se encuentra en la expresión del endotelio del factor de von Willebrand (FvW) y en la exposición por ese mismo endotelio del colágeno.

La plaqueta, que gracias a la vasoconstricción se ha ido aproximando a la lesión, presenta en su superficie unas glucoproteínas (GP) Ib, V y IX, que se unirán al FvW, y la GP VI que se unirá al colágeno y activará la GP Ia/IIa, haciendo que las plaquetas comiencen a adherirse<sup>11</sup>. Este paso es de una importancia crítica en las coagulopatías quirúrgicas complejas<sup>12</sup>.

Una vez que se ha producido la adhesión plaquetar, se produce la activación, secreción y degranulación de las plaquetas, y con ello, la salida de difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A2 y trombina, que son agonistas de la activación plaquetar, y contribuirán a la activación de otras plaquetas circulantes.

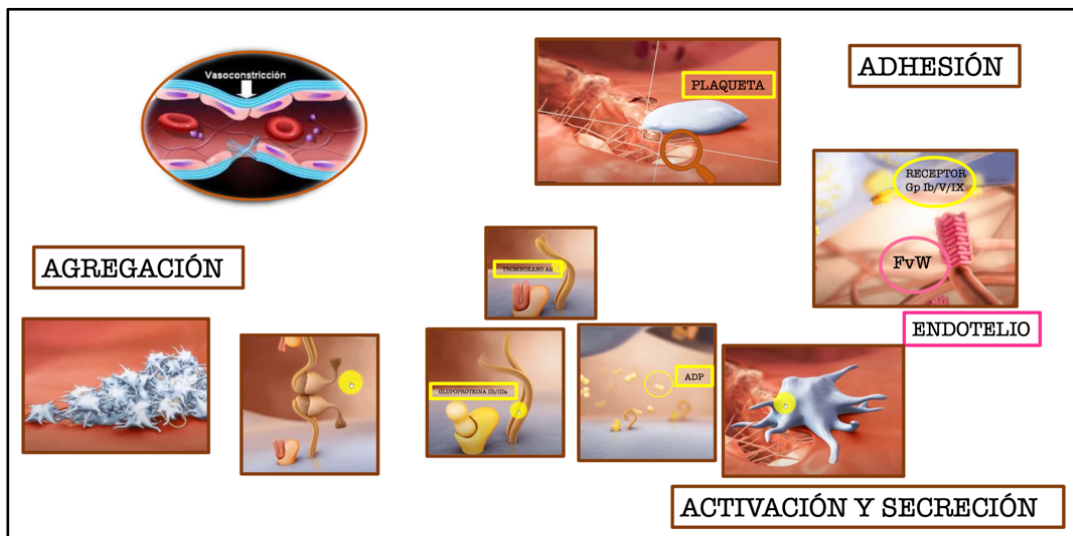
En todo este proceso, la plaqueta modifica su estructura para de esta manera cubrir mejor el espacio de la lesión.

Así mismo, se produce una sobreexpresión de la GP IIb/IIIa en la superficie plaquetar, que posibilita su unión con el fibrinógeno y el FvW, estableciendo puentes estables<sup>13</sup>. Tenemos así un trombo blanco, un trombo que es débil, pero que realiza su función, detener el sangrado.

La hemostasia primaria es fundamental para entender el sangrado (Figura 1). Además de las alteraciones que podemos tener por la disminución cuantitativa de la plaqueta, existen otros contextos como el de la circulación extracorpórea (CEC), que

pueden generar una degradación proteolítica del receptor GPIb<sup>14</sup>, y por lo tanto, generar un daño en el primer paso de la hemostasia que nos condicionaría de manera importante los siguientes procesos que dependen de él.

Por otro lado, estas alteraciones son muchas veces difíciles de detectar; la mayoría de los test de laboratorio no son válidos, y es el sangrado el que nos orientaría al diagnóstico de una alteración en esta fase de la coagulación<sup>12</sup>.



**Figura 1. Hemostasia primaria.** Vasoconstricción del vaso. Adhesión de la plaqueta al endotelio. Activación y secreción plaquetar y por último, agregación para la formación del trombo blanco. Modificado de presentación de David Vargas.

El siguiente paso consiste en formar una malla definitiva de fibrina que reforzará el trombo plaquetario, es decir, la coagulación o hemostasia secundaria.

Una secuencia de proenzimas y cofactores presentes en el plasma, se concentran en la superficie de las plaquetas activadas y se producen una serie de reacciones en cascada para generar la enzima final, la trombina. A continuación, la trombina escinde directamente la molécula de fibrinógeno y se forma fibrina<sup>12</sup>. La fibrina creará una malla definitiva que reforzará el trombo plaquetario, construyéndose finalmente un coágulo o trombo definitivo.

En la teoría clásica de la cascada de la coagulación (Figura 2) se habla de dos vías diferentes: una vía extrínseca y otra vía intrínseca, confluyentes en una vía común, que no es otra cosa que la activación de la protrombina. Cuando por cualquiera de dichas vías, se forma un complejo enzimático que activa la protrombina (protrombinasa), esta se convierte en trombina, y llevará a cabo la transformación del fibrinógeno en fibrina, que es el objetivo de esta hemostasia secundaria. Así mismo, la trombina, activará al factor XIII, elemento necesario para que tenga lugar la estabilización de esta fibrina.

En la clásicamente llamada vía extrínseca, que es rápida y explosiva, la coagulación se inicia por la exposición del factor tisular (FT) de las células no vasculares, que se pone en contacto con la sangre debido a la lesión tisular. Se forma así el complejo FT-factor VII activado (FVIIa).

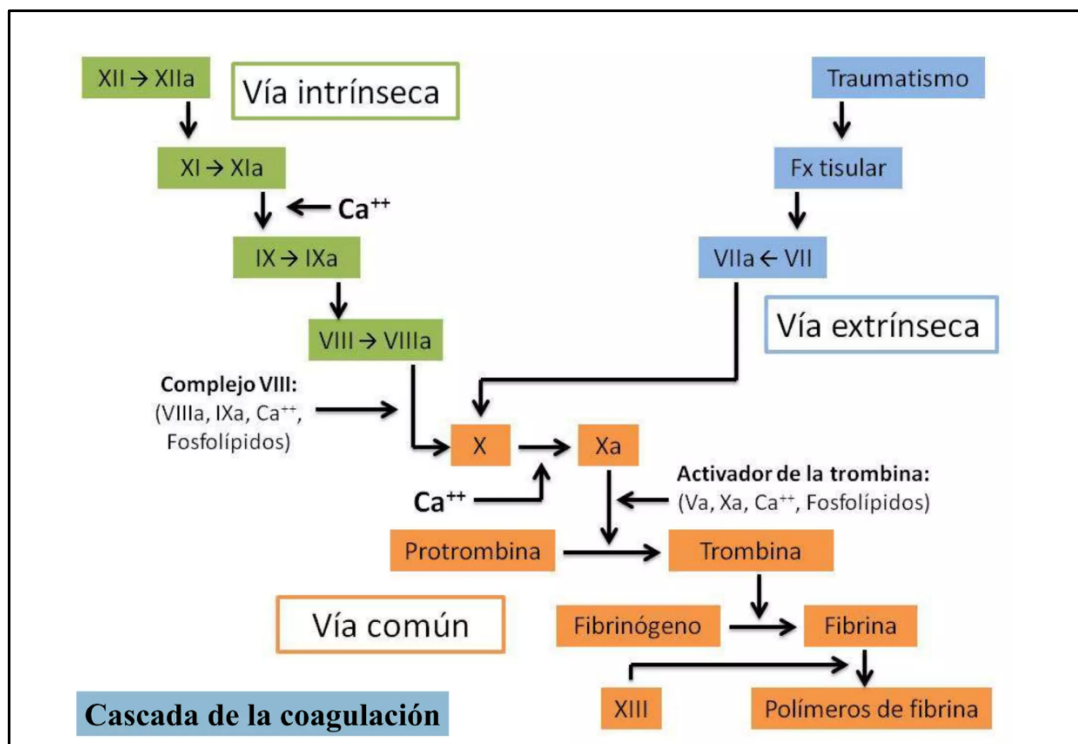


Fig.2. Cascada clásica de la coagulación. Tomada de Juan Leo RM.

En la actualidad se cree que la activación de los factores IX y X, por parte del complejo diez-asa de la vía extrínseca (FT–FVIIa), desempeña un papel importante en la inducción de la hemostasia; debido a que dicho complejo diez-asa es el encargado de activar el factor X, que junto al factor V activado (FVa) componen la protrombinasa y transforman la protrombina en trombina.

Por otro lado, la vía intrínseca de la coagulación, que es más lenta que la vía extrínseca, se inicia con el colágeno. El objetivo final, como en el caso de la vía extrínseca, es formar un complejo diez-asa, que active el factor X y convierta la protrombina en trombina.

Los factores presentes en el tejido dañado activan al factor XII, que a su vez, activa al factor XI y este, al factor IX. El factor IX junto con el factor VIII se denominan complejo diez-asa de la vía intrínseca, que son los que activan el factor X por esta vía, que de nuevo, junto con el factor Va (protrombinasa) transforma la protrombina en trombina<sup>15</sup>.

En la década de 1980 se cuestionó el modelo de la coagulación basado en las vías extrínseca, intrínseca y común. Se corroboró que el principal mecanismo que inicia la coagulación es el complejo del FT<sup>16-18</sup> unido a fosfolípidos y al factor VII activado, y que todas las reacciones que siguen ocurren en la superficie celular con el objetivo principal de generar trombina<sup>19</sup>. A este mecanismo se le ha denominado vía del FT o vía primaria y a la activación por contacto o vía intrínseca, se le ha denominado vía accesoria.

Se propone entonces que la coagulación no ocurre como una “cascada”, sino que se produce en tres etapas superpuestas:

- 1) Iniciación, que ocurre en una célula portadora de FT.
- 2) Amplificación, en la que las plaquetas y los cofactores se activan para preparar el escenario para la generación de trombina a gran escala.
- 3) Propagación, en la que se generan grandes cantidades de trombina en la superficie de las plaquetas.

Este sería el resumen del modelo celular de la coagulación (Figura 3), que explicaría algunos aspectos de la hemostasia, que el modelo centrado en proteínas no explicaría<sup>19</sup>.

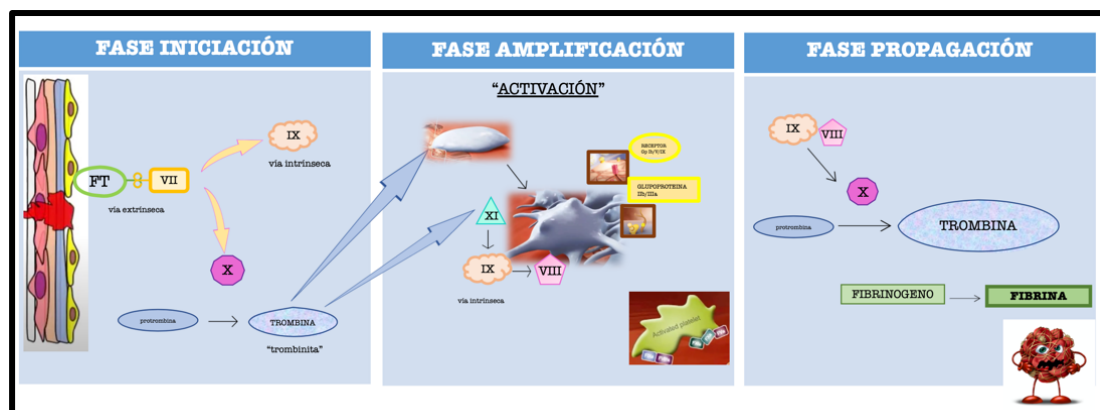


Fig.3. Modelo celular de la coagulación. Modificado de presentación de David Vargas.

En la fase inicial o de iniciación, el complejo diez-asa de la vía extrínseca (FT y FVIIa), es capaz de activar al factor X, que se va a adherir al tejido dañado y generar una cantidad de trombina muy pequeña. Estos complejos diez-asa de la vía extrínseca, aunque sirven para iniciar el proceso y generar una mínima cantidad de trombina, quedan posteriormente bloqueados por el inhibidor de la vía del factor tisular (TPFI-1)<sup>18</sup>. Dicho complejo diez-asa de la vía extrínseca es capaz de activar al factor IX, que se va a adherir a la plaqueta; activándose de esta manera lo que llamábamos la vía intrínseca. Esto justifica la importancia del FT para la mayoría de los eventos de la coagulación, y también explica la gravedad de las deficiencias de los factores VII, VIII, IX y XI, así como la falta de sangrado asociada con las deficiencias del factor XII<sup>18</sup>.

Posteriormente, en la fase de amplificación, lo que va a suceder es que la trombina que se ha generado en la fase anterior va a activar la plaqueta y el factor XI de la vía intrínseca. Gracias a esta activación se generará más factor IX. Además, se activa el factor V y el factor VIII, unido al FvW presente en el plasma, sucediendo todo esto en la superficie de la membrana de la plaqueta. Al activar la plaqueta, se sobreexpresan algunos de sus receptores, como la GPIIb/IIIa, que mejorará la agregación plaquetar. La fase de amplificación tiene mucha correlación con la vía intrínseca, por lo que algunos autores llaman a esta parte del proceso: fase de la vía intrínseca.



En la siguiente fase o de propagación se generan complejos diez-asa de la vía intrínseca. En esta fase, gracias a todos los complejos diez-asa formados y a la presencia de factores activados como el factor V, se generan grandes cantidades de protrombinasa, y, por lo tanto, grandes cantidades de trombina. Además, la trombina, activa al factor XIII, que se adhiere a la fibrina, dándole estabilidad y generando un coágulo más firme.

Al mismo tiempo que se inician los mecanismos procoagulantes, se generan otros sistemas anticoagulantes que evitan que los factores activados en un punto concreto se dispersen y produzcan una coagulación generalizada. Los mecanismos anticoagulantes son: el sistema fibrinolítico; las vías de la antitrombina (AT), una que implica a la AT III y otra a las proteínas C y S; y la vía inhibidora de la vía extrínseca, que inhibe el complejo FT-FVIIa<sup>12</sup>.

El sistema fibrinolítico entra en acción para la degradación del coágulo de fibrina formado. De la misma manera que en la coagulación, la trombina es el principal precursor; en la fibrinólisis, el principal enzima es la plasmina, la cual se genera por escisión de la forma inactiva circulante, el plasminógeno, que a su vez puede ser activado por varias enzimas, de las cuales el activador del plasminógeno tisular (tPA) es la más importante.

El tPA se libera de las células endoteliales en respuesta a diferentes estímulos, incluido el de la trombina; este activaría el plasminógeno, y ya tendríamos plasmina para degradar la fibrina del coágulo.

Otra vía de degradación del coágulo es mediante el factor XIIa, que activa la prouroquinasa (u-PA), que se transforma en uroquinasa, convirtiendo el plasminógeno en plasmina; si tengo plasmina, tengo degradación del trombo.

Por otro lado, debemos tener un sistema compensador de la fibrinólisis, para que no se esté continuamente lisando el coágulo y el paciente se desangre. La inhibición del sistema plasminógeno/plasmina opera a tres niveles diferentes. El más importante está dado por la antiplasmina que inhibe la plasmina; el segundo nivel se compone de los inhibidores de los activadores de plasminógeno (PAIs); y por último, el tercer nivel,

donde la fibrinólisis es modulada negativamente por el inhibidor de fibrinólisis activado por trombina (TAFI), que a su vez es activado por el complejo trombina/trombomodulina<sup>20,21</sup>.

Otro importante mecanismo anticoagulante son las vías de la antitrombina. Sobre todo, la AT y la proteína C.

La AT neutraliza las proteasas de la coagulación (trombina, FIXa, FXa, FXIa y FXIIa) formando complejos con los factores activos. La heparina acelera la inactivación de las proteasas en aproximadamente 500-1.000 veces. En la sangre no existe heparina circulante, pero el endotelio vascular es rico en proteoglicanos con cadenas laterales de heparina que son necesarias para el reconocimiento por la antitrombina. La heparina induce un cambio conformacional en la antitrombina que resulta en una mejor exposición del sitio activo de la antitrombina para interactuar con la enzima.

El sistema proteína C, la proteína S y la trombomodulina inhiben dos cofactores: el FVa y el FVIIIa.

La trombomodulina actúa como cofactor junto con la trombina para activar la proteína C.

La proteína S es la única proteína dependiente de la vitamina K que no es una enzima, se trata de un cofactor de la proteína C activada.

La proteína C, como la proteína S, es sintetizada en el hígado e inactiva, como se describe anteriormente, los cofactores FVa y FVIIIa.

Además de los inhibidores de la vía extrínseca que inhiben el complejo FT-FVIIa., existen otros mecanismos, como la inhibición de proteasas dependiente de la proteína Z (ZPI), que también son sintetizados por el hígado, que inhiben la actividad procoagulante del FXa<sup>22</sup>.

Gracias a estos mecanismos, el organismo presenta un equilibrio perfecto de coagulación/anticoagulación, en condiciones normales, que puede verse alterado ante:

1. Alteraciones de la coagulación congénitas.
2. Alteraciones de la coagulación adquiridas por la patología del paciente o fármacos.
3. Alteraciones en relación con el procedimiento quirúrgico.

## 1.2. TEST PARA MONITORIZACIÓN DE LA COAGULACIÓN.

### 1.2.1. TEST CLÁSICOS.

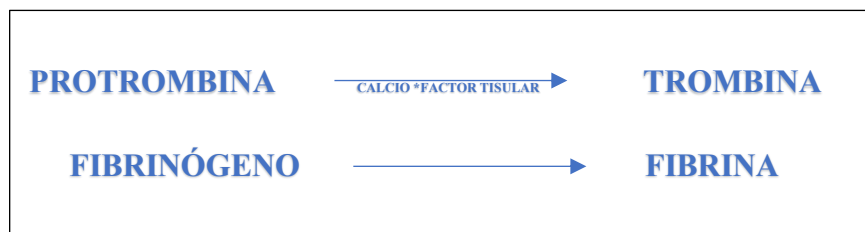
Durante lo que se considera el periodo clásico del conocimiento de la coagulación sanguínea, a principios del siglo XX, todavía prevalecía un gran desconcierto sobre la misma.

Se habían descrito varios hechos de forma aislada, como la capacidad de los tejidos de acelerar la coagulación, la presencia de un fermento procoagulante, tanto en los coágulos como en el suero, y la necesidad del calcio para que ocurriera.

Estos conocimientos fueron revisados extensamente por Paul Morawitz quien logró integrar una teoría unitaria que comenzó su difusión a partir de 1905.

En la nueva teoría, Morawitz reunió los cuatro factores descubiertos hasta esa época: **el fibrinógeno, la protrombina, el calcio y el FT**. Siendo esta teoría la base del enorme desarrollo que experimentó el conocimiento sobre la fisiología de la coagulación durante el siglo XX.

Morawitz propuso que la coagulación ocurre en dos etapas. La primera era la conversión de la protrombina en trombina, gracias al factor tisular en presencia del calcio, y la segunda, mediante la conversión del fibrinógeno en fibrina, gracias a la acción de la trombina (Figura 4):



**Fig. 4. Teoría de la coagulación de Morawitz.**

### \*Tiempo de protrombina (Tiempo de Quick)

A mediados de la década de 1930, Armand Quick desarrolló un método de laboratorio para reproducir la teoría de la coagulación de Morawitz. En esta prueba, Quick añadía extractos de tejidos al plasma en presencia de calcio, para convertir la protrombina en trombina y que ésta a su vez transformara el fibrinógeno en fibrina. Como sólo se conocían cuatro factores, se pensaba que el proceso se iniciaba al activar la protrombina, lo que explica el nombre con el que aún se conoce esta prueba de coagulación: Tiempo de Protrombina o TP<sup>23</sup>.

Actualmente, se sigue utilizando como prueba de laboratorio, dado que evalúa la vía extrínseca y común del sistema de coagulación (Figura 5).

El TP refleja cambios en los niveles de tres factores vitamina K dependientes (FII, FVII, FX) y del FV. El resultado del TP pueden expresarse en tiempo (segundos), % o en razones (TP paciente/TP normal). Los valores de referencia suelen oscilar entre 80 y 120%. El TP está prolongado en las siguientes situaciones:

- Deficiencia congénita o adquirida de uno o varios de los factores: FVII, FX, FV, FII, hipofibrinogenemia e hipodisfibrinogenemias severas.
- Enfermedad hepática.
- Deficiencia de vitamina K.
- Tratamiento con anticoagulantes orales directos, antitrombóticos (dabigatran), y anti Xa (rivaroxaban, edoxaban, apixaban).
- Presencia de inhibidores específicos dirigidos contra factor VII, X, V o II.

El TP es una prueba global y, por lo tanto, refleja el equilibrio entre los distintos factores que intervienen en la activación *in vitro* de la vía extrínseca, por lo que la deficiencia de un factor tendrá menor repercusión que la deficiencia de varios factores. Se verá alterada también en hipofibrinogenemias por debajo de 80 mg/dl<sup>24</sup>.

### \*Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT)

El APTT es una prueba de chequeo de la vía intrínseca del sistema de coagulación (Figura 5). Detecta niveles disminuidos de los factores implicados en esta vía: XII, XI, IX, y VIII, siendo menos sensible a los factores de la vía común (X, V y II).

La prueba consiste en medir el tiempo de coagulación del plasma citratado en presencia de tromboplastina parcial (la fracción fosfolipídica de la tromboplastina, denominada cefalina), un activador de carga negativa (caolín, celite o ácido elágico) e iones de calcio. El tiempo que tarda en formarse la malla de fibrina sería el valor de APTT; los valores normales de referencia suelen oscilar entre 22 y 40 segundos.

Los diferentes reactivos muestran distinta sensibilidad al déficit ligero de factores de la vía intrínseca, a la presencia de inhibidores adquiridos o de heparina no fraccionada.

Se observan valores prolongados de APTT en:

- Déficit congénito y/o adquirido de los factores XII, XI, X, IX, VIII, V y II. Es una prueba global y la deficiencia de un factor puede no modificar demasiado la prueba.
- Anticoagulación oral con antivitamina K dependiendo del nivel de anticoagulación.
- Tratamiento con heparina de bajo peso molecular, especialmente a dosis terapéuticas.
- Tratamientos con hirudina y otros inhibidores directos de trombina, como el inhibidor directo de trombina oral, dabigatran.
- Anticoagulación con antiXa directos, aunque lo afectan poco (rivaroxaban, edoxaban, apixaban).
- Inhibidores adquiridos de interferencia (anticoagulante lúpico) o específicos de factores (ej. inhibidor antifactor VIII).
- Anticoagulación con heparina no fraccionada (prueba que se utiliza para dosificación)<sup>24</sup>.

La repercusión que provoca la deficiencia de un solo factor es menor que cuando hay deficiencia de varios factores.

### *\*Tiempo de trombina (TT)*

Esta prueba permite evaluar la etapa de fibrinoformación, ya que mide el tiempo de coagulación del plasma citratado cuando se le agrega trombina como reactivo. Se

define entonces, como el tiempo que tarda el fibrinógeno en pasar a fibrina cuando la sangre o el plasma se pone en contacto con la trombina (Figura 5).

El TT es independiente de posibles alteraciones que afecten a la vía extrínseca e intrínseca. El valor de referencia se encuentra en general entre 15-20 segundos, dependiendo de la concentración de trombina utilizada.

El tiempo de trombina se prolonga en presencia de:

- Niveles bajos de fibrinógeno (menores de 100 mg/dl) o en presencia de disfibrinogenemias.
- Tratamiento con heparina no fraccionada, ya que es una prueba muy sensible a su presencia.
- Tratamiento con inhibidores directos de trombina endovenosos (bivalidurina, hirudina), y orales (dabigatrán) a los cuales es muy sensible.
- Inhibidores adquiridos del tipo de antitrombina, niveles elevados de productos de degradación de la fibrina<sup>24</sup>.

### \*Fibrinógeno

El fibrinógeno o factor I de la coagulación es la GP soluble con un peso molecular de unos 350kDa. Sintetizada en el hígado, tiene una concentración en plasma de 150 – 400 mg/dl y es esencial para la coagulación sanguínea.

El método de medición utilizado más frecuentemente es la técnica o método de Clauss, método cualitativo funcional. Consiste en diluir el plasma diez veces para garantizar que el fibrinógeno sea el limitador del ritmo de formación del coágulo; posteriormente, se añade a la muestra un exceso de trombina y se mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo. El tiempo de coagulación medido es inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno<sup>25</sup>. Ha demostrado ser una prueba rápida, sensible y exacta.

\*Plaquetas

El recuento plaquetario es una medida cuantitativa de células simples o aisladas. La muestra de sangre se recoge en tubos de laboratorio con el aditivo EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), que actúa como un potente anticoagulante al unirse al calcio en la sangre, así se evitará la formación de agregados de plaquetas que alterarían el recuento. Se mide utilizando un contador de células automatizado, más fiable que los recuentos manuales.

Este recuento sólo evalúa las plaquetas en número, no la cualidad o la funcionalidad de estas. Así, un recuento normal puede no garantizar la ausencia de sangrado. Los valores de referencia normales suelen estar entre 150.000 a 400.000 por microlitro.

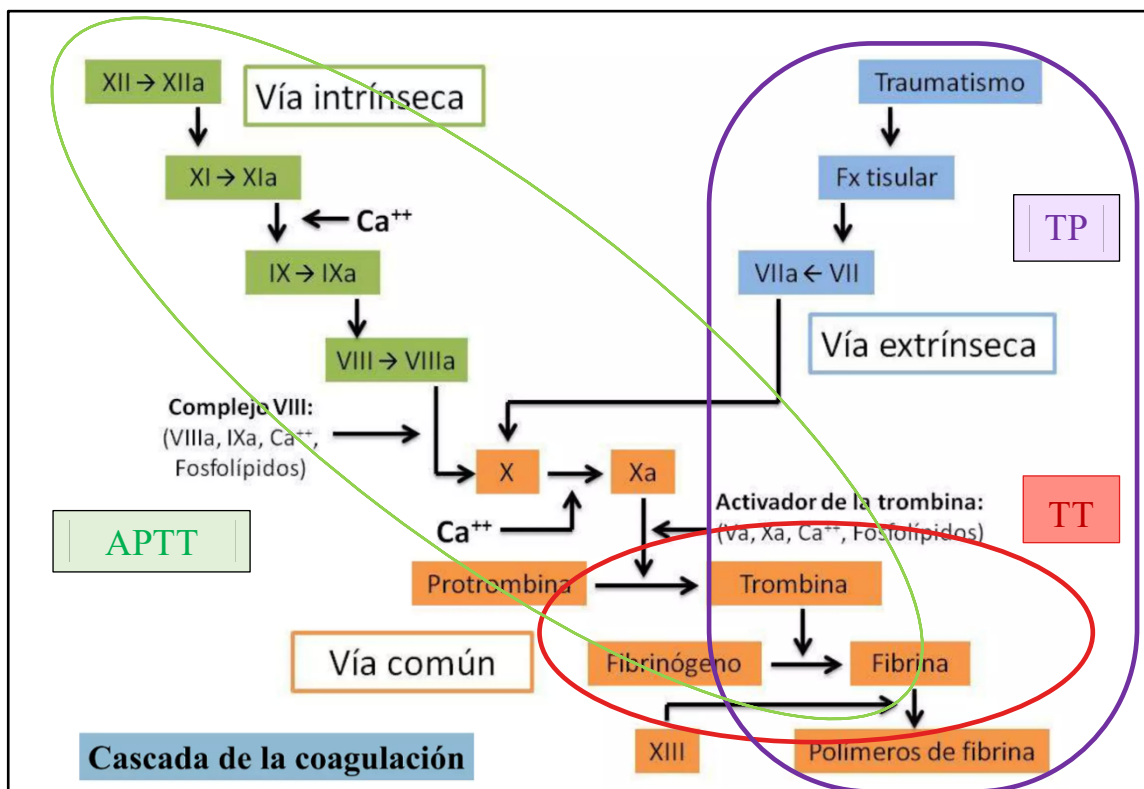


Fig. 5. Test clásicos de coagulación. Modificada de Juan Leo RM.



### 1.2.2. TEST A LA CABECERA DEL PACIENTE (POINT OF CARE TEST).

Los Point of Care Test (POCT) analizan la muestra de sangre completa y permiten obtener los resultados en un periodo corto de tiempo, por lo que las intervenciones terapéuticas pueden realizarse rápidamente.

#### *\* Tiempo de activación del coágulo (ACT)*

La prueba de ACT es el método utilizado para la monitorización de la anticoagulación con heparina. Está considerado como el “Gold Standard” para dicha monitorización durante la circulación extracorpórea (CEC)<sup>26</sup>. El valor normal es de 120-140 s y la variabilidad aceptada del test es de un 10%.

Se estableció un rango óptimo de ACT a partir de los datos publicados en la década de los 70, cuando se observó que por encima de un ACT de 300 s no se desarrollaban coágulos ni en el oxigenador ni en el circuito de la CEC<sup>27</sup>. Sin embargo, Young puso en duda este umbral cuando demostró formación de fibrina, en circuitos de CEC mantenidos con valores de ACT de 300 s y recomendó que ese umbral tenía que ser aumentado a niveles superiores a 400 s<sup>28</sup>. Para mantener un margen de seguridad por encima de 400 s, se aceptó como valor óptimo, el valor de 480 s, siendo este utilizado en numerosos estudios posteriores y en la práctica clínica, pero basado en una evidencia limitada<sup>26</sup>.

La prueba de ACT se realiza añadiendo un activador de la coagulación (celite, sílice o caolín) a una muestra de sangre total. El tubo se calienta hasta los 37° y rota lentamente mientras se activa un cronómetro. Cuando la resistencia al movimiento detecta el coágulo, automáticamente se detiene el tiempo. Esta prueba no tiene equivalente entre los test convencionales de laboratorio.

Existen factores que prolongan el ACT, entre los que se encuentran la trombocitopenia, la hipofibrinogenemia, la hemodilución y la hipotermia<sup>29</sup>.

### \*Sistemas POCT analizadores de plaquetas

Muchos pacientes presentan frecuentemente déficits de la función y del recuento plaquetario que pueden ser adquiridos o inducidos por fármacos.

La medición “Gold Standard” de la función plaquetaria es la agregometría, que utiliza plasma rico en plaquetas. Esta técnica de laboratorio es muy laboriosa y requiere mucho tiempo, por lo que no es aplicable en el paciente quirúrgico.

Sin embargo, los sistemas POCTs analizadores de la función plaquetaria, portátiles y fáciles de usar, proporcionan una evaluación rápida de la función plaquetaria, y pueden medir los efectos de la terapia antiplaquetaria<sup>30</sup>.

Existen varios modelos en el mercado con diferentes características. Entre ellos están el *Analizador de la función plaquetaria (PFA-100<sup>W</sup>)* (Siemens, Deerfield, IL, USA), el *Sistema VerifyNow®* (Accumetrics, San Diego, CA, USA), el *Analizador Multiplate®* (Roche Diagnostics Ltd, Rotkreuz, Suiza) y el *Platelet Works* (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA).

### \*Test viscoelásticos (VETS)

La tromboelastografía (TEG) y tromboelastometría (TEM) son técnicas que describen la interacción entre distintos componentes del sistema hemostático (factores de coagulación, fibrinógeno, plaquetas y sistema fibrinolítico), dado que se trabaja la sangre entera, evaluándose en tiempo real, las características cinéticas y viscoelásticas del coágulo.

Un joven médico, Helmut Hartert, comenzó sus investigaciones sobre la coagulación sanguínea a partir de dos importantes limitaciones que observó en el TP y en el APTT. Primera, que estas pruebas evaluaban únicamente el inicio del proceso de la coagulación; y segunda, que la información que obteníamos de ellas se limitaba únicamente al plasma<sup>31</sup>.

Hartert partió del concepto de que el coágulo de sangre tiene propiedades tanto viscosas como elásticas. Basándose en estas premisas, desarrolló un aparato capaz de

medir estas propiedades. Con esta técnica pudo por primera vez, medir cuantitativamente las diferentes fases de la coagulación sanguínea, separadas funcionalmente.

Inicialmente, la tromboelastografía, se consideró interesante desde un punto de vista teórico, pero la aplicabilidad clínica no se entendió bien. Por lo tanto, no se encontró utilidad para un uso rutinario. Sin embargo, durante la década de los 70, varios investigadores europeos desarrollaron la técnica en diferentes situaciones clínicas y es en la década de los 80 cuando presenta un gran avance.

Según evolucionaban los nuevos procedimientos quirúrgicos, y el sangrado perioperatorio se convertía en una complicación quirúrgica grave, la tromboelastografía despertaba cada vez más interés clínico ya que proporcionaba una forma única y completa de evaluar la hemostasia in vitro, que reflejaba de una manera más exacta las condiciones fisiológicas in vivo.

Era tal el interés que generaba entre la comunidad médica y científica, que la comprensión de sus ventajas diagnósticas y su aplicación clínica comenzó a extenderse.

A principios de la década de los 90 se desarrolló un sistema de tromboelastografía modificada en Múnich, Alemania. Calatzis informó sobre el desarrollo de un método mejorado de la prueba viscoelástica llamado “tromboelastografía rotacional” o RoTEG. Este nuevo método, minimizó muchos de los problemas que existían en la tromboelastografía clásica.

Más tarde, dicha prueba se simplificó al automatizar gran parte del proceso analítico. Por ejemplo, mediante el uso de un pipeteado automático<sup>31</sup>, con la utilización de activadores que reducen los tiempos de reacción, y analizando los parámetros, a través de programas computarizados. La prueba fue denominada ROTEM (tromboelastometría rotacional)<sup>32</sup>.

Con todos estos cambios, las pruebas podían ser realizadas más fácilmente por médicos fuera del entorno de laboratorio, y proporcionar resultados más fiables y reproducibles. Este fue el verdadero origen del desarrollo de los test viscoelásticos tal como los conocemos actualmente.

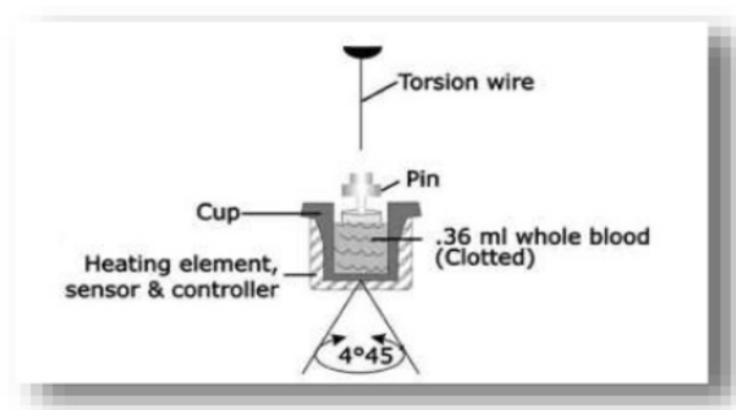
*\*Tromboelastografía (TEG®)*

La TEG mide las propiedades viscoelásticas de la sangre de una forma dinámica y global, dado que muestra la integración de las plaquetas, el fibrinógeno, los factores de la coagulación y la fibrinólisis.

Su análisis expresa un trazado que cuantifica la cinética de la formación y disolución del coágulo, desde la primera formación de fibrina hasta la retracción de este, o su lisis. Esto diferencia la TEG de los test convencionales de coagulación, que emplean el tiempo de la primera formación de fibrina como el objetivo buscado.

El funcionamiento de la TEG es sencillo: se coloca un pequeño recipiente o cubeta (cup) que gira alternativamente en un sentido y en otro con un movimiento uniforme y constante. Dentro de este recipiente flota un cilindro (pin), fijado a un guía o cable de torsión (torsión wire). Cuando se añade una pequeña muestra de 360 µl de sangre total, dadas sus propiedades elásticas, esta tiende a llevar el cilindro a su posición de partida.

El recipiente, que se encuentra a una temperatura de 37°, rota sobre su propio eje durante un periodo de 10 segundos, a un ángulo de 4°45". A medida que la sangre se coagula modifica la resistencia del cilindro; estas variaciones obtenidas por las características del coágulo y de su etapa evolutiva, son registradas por un transductor electromecánico, el cual convierte la rotación del cilindro en una señal eléctrica. Este registro va a un dispositivo electrónico que posee un software encargado de esquematizar en la curva los resultados y expresar en números absolutos los parámetros a evaluar (Figura 6).



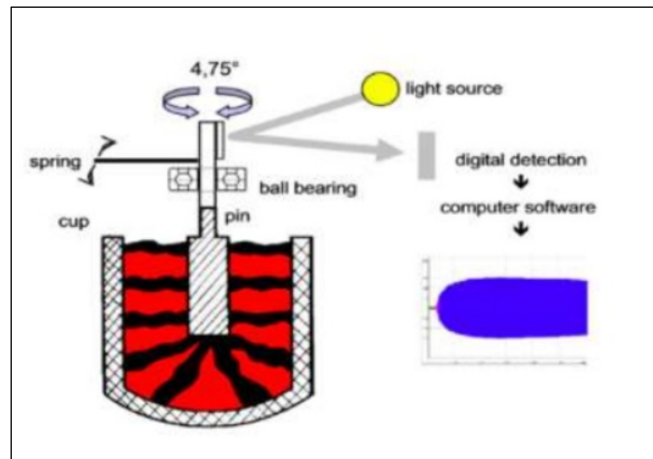
**Fig. 6. Descripción gráfica del principio de la tromboelastografía.** Tomado de Sol López M <sup>33</sup>

### *\*Tromboelastometría rotacional (ROTEM®)*

El ROTEM® se basa en la tromboelastometría rotacional, una forma mejorada de la TEG clásica. Anteriormente esta nueva técnica se conocía como Tromboelastografía por rotación (RoTEG), pero esta denominación se modificó en 2003. En el año 2000 la empresa Pentapharm ahora TEM International GmbH (Múnich, Alemania) registró la tromboelastometría rotacional con la marca ROTEM®.

Tanto el ROTEM® como el TEG® se fundamentan en la medición de la elasticidad de la sangre mediante el registro gráfico ininterrumpido de la consistencia de un coágulo durante la coagulación y la fibrinólisis posterior.

La tecnología patentada del ROTEM® (Figura 7) se basa en una cubeta cilíndrica fija y un eje vertical que en este caso oscila continuamente. El eje está apoyado por un rodamiento de bolas de alta precisión (ball bearing) y oscila alternativamente a izquierda y derecha en un ángulo de  $4,75^\circ$ . La rotación está impulsada por un motor que se conecta al eje mediante un resorte elástico. El movimiento de dicho eje es detectado por unos sensores situados en el extremo superior del mismo. Los datos brutos de la medición son procesados y analizados por un software específico. Si no hay coagulación, el movimiento no se ve impedido por ningún obstáculo. Cuando se inicia la formación de coágulos el movimiento se frena por la adhesión de estos a la superficie del eje y de la cubeta. A medida que aumenta la consistencia del coágulo, se reduce la amplitud de rotación del eje. El movimiento de rotación se transforma en una amplitud para la que se aplican las siguientes definiciones en el analizador ROTEM: una amplitud de 0 mm significa que la rotación se ejecuta libremente, mientras que una amplitud de 100 mm se considera como la consistencia infinita que bloquea el eje a través del coágulo. El resultado es una curva que aparece en la pantalla, el denominado “TEMgrama” o “TEM” (Figura 8). La morfología de la curva del “TEMgrama” indica las distintas fases de la hemostasia, desde el inicio del coágulo hasta la fibrinólisis del mismo.



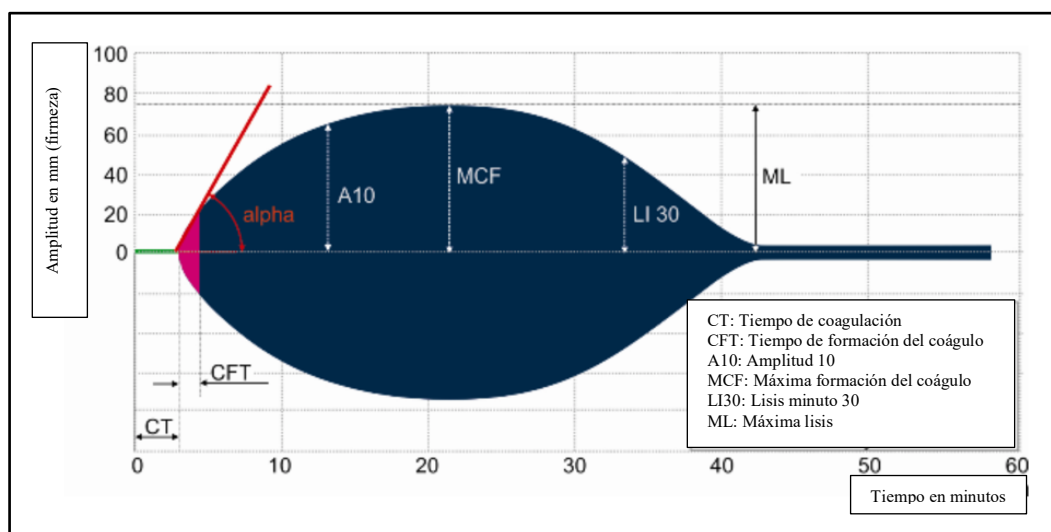
**Fig. 7. Descripción gráfica del principio de la tromboelastometría.**  
Tomado de presentación del Dr. Marcelo Diaz de Valdés.

Actualmente se utilizan ambos test viscoelásticos para el diagnóstico de la coagulopatía en los diferentes escenarios clínicos, no habiéndose demostrado ninguna superioridad de uno frente a otro.

Dado que la realización de mi proyecto de investigación se realizó con la tecnología ROTEM®, desarrollaré sus características de una manera más exhaustiva.

*Parámetros del ROTEM.* (Figura 8)

Como se ha mencionado anteriormente, en base a la amplitud de la rotación del eje, se genera una curva que permite evaluar si existen alteraciones en la hemostasia. Esta interpretación viene dada por los siguientes parámetros:



**Fig. 8. TEMgrama. Parámetros más usuales del ROTEM<sup>33</sup>.**

**Tiempo de Coagulación (CT) (s):** es el tiempo transcurrido desde el comienzo del test en el que se agrega el activador de la coagulación, hasta el momento en que se alcanza una amplitud de 2 mm; describe la rapidez de inicio de la formación de fibrina, que es una medida de la velocidad de generación de trombina, y depende de los factores de coagulación y de la presencia de anticoagulantes.

Aunque podría relacionarse con el TP de la analítica convencional, no es idéntico, ya que en el CT se requiere más fibrina para conseguir una cierta consistencia del coágulo.

Su acortamiento indica una situación de hipercoagulabilidad de cualquier etiología y su alargamiento se produce por déficits de factores de coagulación y por consumo de anticoagulantes (warfarina y heparina).

**Tiempo de formación del coágulo (CFT) (s):** es el tiempo transcurrido entre una consistencia del coágulo de 2 mm hasta 20 mm; describe la cinética de la formación de un coágulo estable por la acción de la trombina generada, las plaquetas activadas por la misma, y la fibrina.

Sus principales factores influyentes son: la cantidad de trombina generada, la cantidad de plaquetas y su contribución a la firmeza del coágulo, el nivel de fibrinógeno y su capacidad de polimerizar.

Se acorta cuando existe un incremento en la función plaquetaria y está alargado cuando existen déficits de factores de coagulación o por consumo de antiagregantes plaquetarios.

**Ángulo alfa ( $\alpha$ ) (°):** se define como el ángulo entre el eje medio y la tangente de la curva de coagulación que atraviesa el punto de amplitud de 2 mm.

Representa la velocidad de formación del coágulo.

Está aumentado cuando existe hiperagregabilidad plaquetaria y/o hiperfibrinogenemia y se reduce cuando existe una hipofibrinogenemia.

**Firmeza máxima del coágulo (MCF) (mm):** es la medida de la firmeza del coágulo y, por lo tanto, de la calidad del mismo. Los factores que influyen sobre este parámetro son la cantidad de plaquetas, el fibrinógeno (concentración y capacidad de polimerizar), el factor XIII y la presencia de fibrinolisis.

**Valores A (x) (mm):** los valores A(x) representan la amplitud o firmeza del coágulo a un cierto tiempo (x) después del CT (por ejemplo, A10 después de 10 min).

Los factores influyentes son los mismos que para el MCF y han demostrado ser buenos predictores del mismo, permitiendo tomar decisiones terapéuticas precozmente.

Parámetros de lisis:

**Índice de lisis a los 30 min (LI30) (%):** representa la fibrinolisis 30 minutos después del CT. Es la relación entre la amplitud a ese tiempo y la firmeza máxima del coágulo (% de firmeza del coágulo remanente).

Este porcentaje está incrementado cuando existe fibrinolisis, tanto primaria como secundaria.

**Lisis máxima (ML) (%):** se trata del porcentaje de lisis al detenerse la medición; describe el grado de fibrinolisis en relación con la MCF lograda durante la medición (% de firmeza del coágulo perdida).

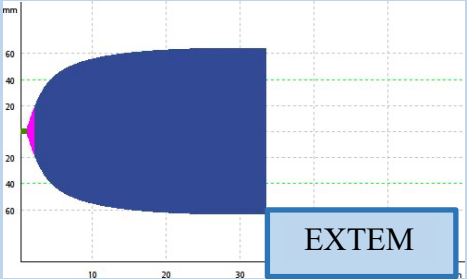
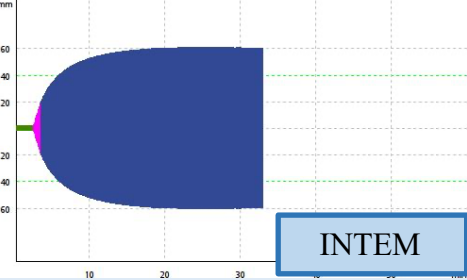

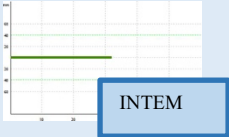
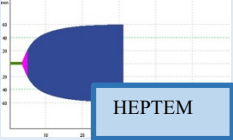
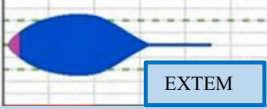
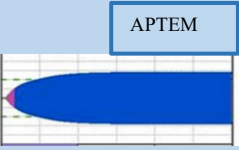
Para hacer una interpretación global del estado de coagulación del paciente se necesita poder evaluar por separado diferentes aspectos como son los factores de la coagulación, el fibrinógeno, las plaquetas, la existencia de fibrinolisis y la heparina. Cuando realizamos una prueba, se introduce en la máquina un cartucho con diferentes canales. Cada canal consta de una cubeta en la que se activará la coagulación “in vitro” y obtendremos de esto una gráfica (“TEMgrama”) para cada uno de ellos. Estos canales reciben diferentes nombres (exTEM, inTEM, fibTEM, apTEM y hepTEM) que se diferencian entre sí por los diferentes activadores (reactivos) que contienen en cada cubeta. Dependiendo de los reactivos que posean, serán capaces de evaluar diferentes elementos de la coagulación.



Existen dos cartuchos diferentes, cada uno de ellos con 4 canales. En el caso del trasplante hepático los canales son: exTEM, inTEM, fibTEM y apTEM. En el caso de la cirugía cardíaca: exTEM, inTEM y fibTEM y hepTEM. La interpretación conjunta de los cuatro canales nos ofrecerán una información detallada de las alteraciones hemostáticas específicas del sangrado, y por lo tanto a una respuesta terapéutica específica en el paciente.

En la Tabla 1, podemos observar los diferentes test (canales), los diferentes reactivos que poseen y las características básicas que serán desarrolladas posteriormente en cada uno de ellos.

**Tabla 1. Reactivos ROTEM.**

TEST	DESCRIPCIÓN	TRAZADO
<b>exTEM</b>	<p>Evalúa la vía extrínseca. Reactivo: factor tisular+fosfolípidos y recalcificador.</p> <p>Contribución de plaquetas y fibrinógeno.</p> <p>Hiperfibrinólisis.</p> <p>Deficiencia de FXIII.</p> <p>NO es sensible a deficiencias leves de factores.</p> <p>NO detecta alteraciones en la hemostasia primaria.</p> <p>Presenta inhibidor de heparina hasta 5 UI/ml.</p>	
<b>inTEM</b>	<p>Evalúa la vía intrínseca. Reactivo: ácido eláxico+ fosfolípidos y recalcificador.</p> <p>Sensible a: deficiencia de factores de vía intrínseca. Heparina e inhibidores directos de la trombina.</p> <p>Contribución de plaquetas y fibrinógeno.</p> <p>Hiperfibrinólisis.</p> <p>Deficiencia de FXIII.</p> <p>NO es sensible a deficiencias leves de factores.</p> <p>NO detecta alteraciones en hemostasia primaria.</p>	
<b>fibTEM</b>	<p>EXTEM + citocalasina D.</p> <p>Representa sólo el componente del fibrinógeno.</p> <p>Evaluación indirecta del componente plaquetario.</p>	
<b>hepTEM</b>	<p>INTEM + heparinasa I.</p> <p>Es sensible a inhibidores de trombina (¡NO HEPARINA!).</p> <p>Razón CT HEPTEM/CT INTEM:</p> <p>&gt;0,8= ausencia HNF.</p> <p>&lt;0,8= presencia HNF.</p>	 
<b>apTEM</b>	<p>EXTEM + ácido tranexámico.</p> <p>Debe ser comparado siempre con el EXTEM.</p>	 

Es importante conocer el funcionamiento de cada test:

### exTEM

Activa la vía extrínseca de la coagulación, desde el inicio de la cascada de coagulación hasta la consolidación del coágulo y posterior fibrinólisis. Se correspondería con el TP, aunque no se pueden comparar.

Se utiliza para el análisis global de la coagulación, con baja sensibilidad a la heparina.

Es sensible a los siguientes aspectos:

- Déficit de factores de coagulación (vía extrínseca).
- A la presencia de inhibidores de trombina (no heparina).
- Contribución plaquetaria a la consistencia del coágulo.
- Polimerización de la fibrina (y cantidad de fibrinógeno).
- Déficit de factor XIII.
- Hiperfibrinólisis.

### inTEM

Analiza la activación intrínseca de la coagulación, desde el inicio de la cascada de coagulación hasta la consolidación del coágulo. Se correspondería con el APTT.

Es sensible a diferentes aspectos:

- Déficit de factores de coagulación (vía intrínseca).
- Efectos de los anticoagulantes (heparina, inhibidores de la trombina).
- Contribución plaquetaria a la consistencia del coágulo.
- Polimerización de la fibrina (y cantidad de fibrinógeno).
- Déficit de factor XIII.
- Hiperfibrinólisis.

### fibTEM

Analiza la activación extrínseca de la hemostasia en presencia de un inhibidor plaquetario (citocalasina D).

Se utiliza para la detección del déficit de fibrinógeno y defectos en la polimerización de fibrina.

Es sensible a los siguientes aspectos:

- Polimerización de la fibrina (y cantidad de fibrinógeno).
- Déficit de factor XIII.
- Hiperfibrinólisis.

La diferencia de la consistencia del coágulo entre el FIBTEM y el EXTEM es una medida indirecta de la contribución que hacen las plaquetas al mismo.

### hepTEM

Analiza la activación intrínseca de la coagulación en presencia de una enzima degradante de la heparina (heparinasa I).

Se utiliza para el análisis global de la coagulación al eliminar la influencia de la heparina.

Es sensible a diferentes aspectos:

- Déficit de factores de coagulación (vía intrínseca).
- Contribución plaquetaria a la consistencia del coágulo.
- Inhibidores de la trombina.
- Polimerización de la fibrina.
- Déficit de factor XIII.
- Hiperfibrinólisis.

La combinación de inTEM y hepTEM confirma la presencia de heparina en una muestra, y también, proporciona información sobre las alteraciones de la coagulación al eliminar el tratamiento con heparina.

En el caso de un paciente que haya sido tratado con heparina, y la diferencia entre el hepTEM e inTEM sea muy pequeña, o no haya diferencia, deberá considerarse la existencia de un déficit de antitrombina III, ya que este es uno de los factores más importantes de la “resistencia a la heparina”.

apTEM

Analiza la activación extrínseca de la hemostasia en presencia de un inhibidor de la fibrinólisis (aprotinina).

Se utiliza para valorar la hiperfibrinólisis y hacer una evaluación predictiva de la situación de la coagulación después de tratamiento con antifibrinolíticos.

Es sensible a los siguientes aspectos:

- Déficit de factores de coagulación (vía extrínseca).
- Contribución de las plaquetas a la consistencia del coágulo.
- Polimerización de la fibrina (y cantidad de fibrinógeno).
- Déficit de factor XIII.

### **1.3. EVOLUCIÓN DE LOS TEST VISCOELÁSTICOS EN CIRUGÍA CARDIACA Y EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.**

El inicio de la cirugía cardíaca se remonta a 1893 cuando el Dr. Ludwig Rehn suturó por primera vez con éxito una puñalada en el corazón<sup>34</sup>. Más tarde, en 1953, en el Hospital de la Universidad Thomas Jefferson (Filadelfia), John Gibbon utilizó una máquina desarrollada por IBM (International Business Machines) con la que se podía mantener la vida durante la intervención, mediante un soporte cardiopulmonar: la circulación extracorpórea. Con este hito comienza el verdadero desarrollo de la cirugía cardíaca, haciendo posible realizar cirugías más complejas y con visión directa de las estructuras<sup>35</sup>.

Paralelamente, en el año 1963, de la mano de Thomas E. Starzl nacía como una cirugía altamente experimental, el trasplante hepático, que se ha convertido actualmente en una intervención quirúrgica determinante en muchos pacientes con enfermedad hepática terminal.

Desde el inicio, se pudo observar cómo en ambas cirugías, el sangrado y las alteraciones de la coagulación iban a estar presentes de una manera importante<sup>34,36</sup>, generando un problema en la morbimortalidad de dichos pacientes.

En ambos entornos se dieron cuenta de la falta de correlación que existía entre el sangrado y los estudios de coagulación que presentaban los pacientes<sup>37-39</sup>.

Así en 1966, Von Kaulla describía la necesidad de tener pruebas que ayudaran a determinar rápidamente las alteraciones de la coagulación, obtener la máxima información de una manera precoz y poder así planificar la terapia. Es entonces cuando se comienza a hablar de los test viscoelásticos en el ámbito del trasplante hepático<sup>40</sup>.

Sin embargo, no es hasta 1985 cuando Kang et al. en la Universidad de Pittsburgh introducen los algoritmos de transfusión guiados por tromboelastografía para tratar la coagulopatía en el trasplante hepático, demostrando como con su introducción los requisitos de transfusión se reducían en un 30% en comparación con una cohorte histórica<sup>41</sup>.

En el ámbito de la cirugía cardíaca los test viscoelásticos comenzarán a ser utilizados posteriormente, aunque su uso se extendió rápidamente<sup>42-44</sup>.

Ya en la década de los 90, en el contexto del trasplante hepático, empieza a ser más evidente la poca capacidad que tenían los test estándar de laboratorio para predecir el sangrado intraoperatorio. Así, aunque estos test indicaban la necesidad de PFC, si se corregía la hiperfibrinólisis, la plaquetopenia y los niveles de fibrinógeno, se podía conseguir una buena hemostasia<sup>45</sup>.

Tripodi et al, en el año 2005, expuso una de las posibles claves del manejo de la coagulopatía en los pacientes cirróticos<sup>46</sup>. Llamaba la atención como estos pacientes apenas sangraban en comparación con otros que tenían el mismo grado de alteraciones de la coagulación, tanto congénitas como adquiridas. La explicación a esto sería que, realmente, estos test de laboratorio a los que estamos habituados no representan el proceso de coagulación, es decir, la generación de trombina tal y como se da en vivo, solo representa la vía procoagulante, sin tener en cuenta la vía anticoagulante, que es la que otorgaría el verdadero equilibrio hemostático. Por esto, en pacientes cirróticos, que se caracterizan por presentar una disminución de los niveles de proteína C (siendo este el principal factor anticoagulante), esta vía quedaría sin explorar.

Este importante punto llevó a cuestionar si la transfusión de PFC para la corrección de las alteraciones analíticas en pacientes cirróticos, está justificada y mejora su estado hemostático evitando que sangren. O si es necesario considerar la necesidad de transfusión por medio de otros test, que valoren la interacción de los distintos componentes del sistema hemostático, y evalúen las características cinéticas y viscoelásticas de la sangre completa, tales como los test viscoelásticos.

#### **1.4. SISTEMA HEMOSTÁTICO Y CIRUGÍA HEPÁTICA**

El hígado tiene un papel clave en el proceso de la coagulación, ya que representa el órgano en el cual se sintetizan la mayoría de los factores así como sus inhibidores.

La cirrosis hepática está ligada a importantes alteraciones hematológicas afectando a los mecanismos de hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis.

En condiciones normales, ante la lesión endotelial, se produce una vasoconstricción, que aproxima las plaquetas a la lesión. El endotelio, habrá expresado entonces, el FvW, que activará una GP de la plaqueta y hará que se expongan otros receptores y se active la adhesión de más plaquetas formando así el tapón plaquetario.

Aquí nos encontramos el primer elemento alterado en la fisiopatología del paciente cirrótico, la plaqueta.

La trombocitopenia es una característica típica de la enfermedad hepática crónica. Sus mecanismos fisiopatológicos son bastante complejos. Parece que además del hiperesplenismo secundario a la hipertensión portal, un factor importante es el déficit de trombopoyetina, la cual es producida en el hígado.

La trombopoyetina es responsable de la maduración de los megacariocitos y de la formación de plaquetas maduras. Los niveles de esta se encuentran disminuidos en pacientes con hepatopatía crónica<sup>47</sup> y se ha observado que posterior al trasplante hepático sus cifras aumentan con la consecuente elevación de las cifras plaquetarias<sup>48</sup>.

Existen también otros factores para la plaquetopenia, como su destrucción por mecanismos inmunológicos<sup>49</sup>, deficiencia de ácido fólico<sup>50</sup> y el abuso de alcohol<sup>51</sup>.

Por todos estos motivos, la trombocitopenia es una alteración común en pacientes cirróticos con una prevalencia que puede alcanzar hasta el 64%<sup>52</sup>.

Además de la disminución en el número de plaquetas, existe también una alteración en cuanto a su función de adhesión. En los primeros estudios, se puso de manifiesto que



hasta un 40% de los pacientes cirróticos presentan un mayor tiempo de hemorragia o sangría siendo más prolongado que en sujetos sanos y proporcional al grado de disfunción hepática<sup>53</sup>.

La plaqueta además posee una serie de proenzimas y cofactores en su superficie que son capaces de activar una serie de reacciones en cascada dando lugar a la formación de trombina.

Por todo esto, cabría pensar que la plaquetopenia de estos pacientes cirróticos podría ser una importante causa de hemorragia, sin embargo, se ha visto que no se asocia de manera frecuente con sangrados espontáneos.

Esto se debe fundamentalmente a que en estos pacientes es común encontrar niveles muy altos de FvW, que pueden restaurar la adhesión plaquetaria al subendotelio en los sitios de lesión vascular<sup>54</sup>.

El FvW se encuentra elevado principalmente por una mayor liberación de las células endoteliales, y también, por una menor actividad sérica del ADAMTS 13, una enzima metaloproteasa que degrada el FvW. Esta enzima se sintetiza exclusivamente en el hígado y su nivel plasmático en pacientes cirróticos está disminuido, por lo tanto, existe menos degradación del FvW. El aumento en los niveles del FvW puede compensar en parte la trombocitopenia de estos pacientes<sup>55</sup>.

Por otro lado, un recuento plaquetar de 60.000 / $\mu$ l parece suficiente para preservar la generación de trombina en un nivel equivalente al límite bajo de sujetos sanos<sup>56</sup>.

De esta manera, quedaría preservada la hemostasia primaria.

En cuanto a la hemostasia secundaria, el déficit de síntesis hepática de procoagulantes se asocia a un déficit también de antitrombóticos.

En esta etapa se darían una serie de reacciones en cascada para generar la enzima final, la trombina, que convertiría el fibrinógeno en fibrina y formaría así el trombo definitivo.

Esta formación de fibrina podría verse como una moneda de dos caras.

Por un lado, tenemos el impulso procoagulante: el FT formando un complejo con el FVII y desencadenándose una serie de reacciones que finalmente conducen a la generación de trombina.

Por otra parte, tenemos el impulso anticoagulante, que se origina en la propia trombina, la cual, cuando se une a su receptor endotelial, trombomodulina, activa la proteína C<sup>57</sup>. La proteína C activada es un potente anticoagulante que en combinación con su cofactor, la proteína S, regula a la baja la generación de trombina a través de la inactivación de las formas activadas del F VIII y el F V<sup>46,57</sup>.

El impulso anticoagulante también se potencia por la presencia de antitrombina plasmática, que junto con sustancias endoteliales similares a la heparina, inhibe la trombina directamente, e indirectamente mediante la inactivación de factores de coagulación activados tales como XI, IX y X.

La enfermedad hepática crónica era considerada en muchos textos como un ejemplo de trastorno hemorrágico adquirido. Inicialmente, se dio mucha importancia al déficit de todos los factores de coagulación que se sintetizan en el hígado y por esto se atribuyó a estos enfermos una tendencia hemorrágica. Además, esto parecía apoyarse en las pruebas de laboratorio. Sin embargo, la importancia de la disminución paralela de los factores procoagulantes y anticoagulantes abriría nuevos campos de investigación.

El hígado es el órgano encargado de la síntesis de la mayoría de los factores de coagulación. A medida que avanza la enfermedad, la importante disminución de los factores de la vía extrínseca (principalmente el factor VII), se ve reflejado por un alargamiento del TP. Posteriormente los F XI y XII también puede verse afectados, con lo cual se puede observar un alargamiento en el aPTT.

Sin embargo, los pacientes con cirrosis rara vez sangran en comparación con los pacientes con el mismo grado de deficiencias de coagulación congénitas o adquiridas. Por esta razón, pruebas como el TP o el aPTT que sólo responden a factores procoagulantes, no nos sirven para valorar la hemostasia en estos pacientes.

Tripodi et al.<sup>46</sup> evaluaron el potencial de trombina endógena en pacientes cirróticos y lo compararon con voluntarios sanos. Los resultados muestran que la generación de trombina medida sin trombomodulina se reduce en los pacientes cirróticos. Este resultado es consistente, debido a los niveles reducidos de F II (protrombina) que se encuentran típicamente en estos pacientes. Por otro lado, cuando se modificó la prueba agregando trombomodulina para permitir la activación completa de la proteína C, los pacientes cirróticos generaron casi tanta trombina como los sujetos control.

Lo que sugiere que en pacientes cirróticos, la reducción del factor II (impulso procoagulante) se equilibra con la reducción de la proteína C (impulso anticoagulante), dejando inalterado el equilibrio de la coagulación.

De hecho, en el estudio, se vio como las relaciones entre los niveles de F II y proteína C, mostraron que la proteína C se reduce en mayor medida que el F II.

Se ha demostrado un mecanismo similar en neonatos que, a pesar de tener niveles marcadamente reducidos de factores de coagulación dependientes de la vitamina K, tienen un equilibrio de coagulación normal<sup>58</sup>.

Por lo tanto, la actividad de los factores procoagulantes, así como la de los anticoagulantes está disminuida, y esto da como resultado un nuevo equilibrio de la hemostasia. Esta hemostasia no es estable, como la de voluntarios sanos. Sin embargo, el tratamiento hemostático aún no es necesario.

Así mismo, en el paciente cirrótico veríamos también una disminución de otro factor de la coagulación que se sintetiza en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, el fibrinógeno.

Esta GP juega un importante papel, tanto en la hemostasia primaria como en la secundaria. Durante la hemostasia primaria se une a la GP IIb-IIIa que se encuentra en la superficie de la plaqueta activada, haciendo posible así la agregación plaquetar (proteína de adhesión), y por consecuente se forma el tapón plaquetar en el lugar de la lesión. Por otro lado, en la hemostasia secundaria el fibrinógeno se transforma en fibrina, formando así el coágulo estable de fibrina.

Otra alteración en estos pacientes dentro de la hemostasia secundaria es la hiperfibrinólisis.

La hiperfibrinólisis puede complicar de manera importante la evolución de una descompensación cirrótica o de un fallo hepático agudo.

Esto se da por diferentes razones. La primera, es un aumento de la concentración del tPA debido a la disminución del aclaramiento hepático.

Por otro lado, la producción hepática del inhibidor de la fibrinólisis (FI) y TAFI disminuye.

Las proteínas pro y antifibrinolíticas son sintetizadas por el hígado con la excepción del plasminógeno tisular que también es producido por las células endoteliales.

Finalmente, en pacientes con cirrosis hepática se encontró una concentración disminuida de alfa<sub>2</sub> antiplasmina, un inhibidor de la actividad de la plasmina<sup>59</sup>.

Como en el caso de la hemostasia secundaria, en condiciones normales, existe un perfecto equilibrio entre las vías profibrinolíticas (tPA, uPA y el FXII activado) con las vías antifibrinolíticas (inhibidores de tPA, inhibidor de plasmina). Cualquier perturbación de este equilibrio puede resultar en hiperfibrinólisis, e incrementar así el riesgo de sangrado, o hipofibrinólisis, aumentando el riesgo trombótico<sup>54</sup>.

### 1.4.1. TEST CLÁSICOS DE LABORATORIO EN EL PACIENTE CIRRÓTICO.

Durante mucho tiempo se ha pensado que la trombocitopenia e hipertensión portal junto con el déficit de factores procoagulantes conferían un riesgo hemorrágico aumentado a esta enfermedad, explicando así la prolongación del TP y APTT típico de estos pacientes.

Aunque su uso como índice pronóstico de la gravedad de la enfermedad hepática ha sido demostrado, las pruebas clásicas de coagulación, en concreto el TP y su derivado, el índice internacional normalizado (INR), no aportan información clínica relevante sobre el riesgo hemorrágico o trombótico de estos pacientes<sup>60</sup>.

El tiempo de protrombina mide la vía común extrínseca y final de la coagulación (Factor II/protrombina, FV, FVII, FX, fibrinógeno y FT) y depende en gran medida de la vitamina K.

Sin embargo, el INR es simplemente una conversión matemática del TP diseñada para equiparar los resultados, teniendo en cuenta las variaciones de los reactivos utilizados entre los laboratorios. Fue concebido para la realización del seguimiento de los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K.

Durante años se han utilizado los test convencionales de laboratorio para evaluar el riesgo de hemorragia de estos pacientes, pero se vio como sus resultados estaban poco relacionados con el inicio y duración de la hemorragia después de la realización de una biopsia hepática u otros procedimientos potencialmente hemorrágicos<sup>61,62</sup>.

La limitación fundamental de las pruebas de laboratorio convencionales es que únicamente exploran la capacidad de formación de coágulo, siendo incapaces de evaluar la capacidad anticoagulante del sistema hemostático de estos pacientes. Este hecho se debe fundamentalmente a que el plasma comienza a coagularse poco después de generarse tan solo el 5% de la trombina total, dejando así el 95% restante sin ser detectado. Por lo tanto, la coagulación de fibrina se produce cuando sólo se han activado niveles mínimos de protrombina<sup>63</sup>.

En consecuencia, la proteína C activada, que es el principal mecanismo anticoagulante que regula negativamente la generación de trombina in vivo, apenas se refleja en estas pruebas; dado que el intervalo de tiempo durante el cual exploran la coagulación no es suficiente para que la trombina active significativamente la proteína C plasmática y, por lo tanto, la vía anticoagulante.

Además, estas pruebas de laboratorio, al no realizarse con trombomodulina añadida, son inadecuadas para explorar los mecanismos fisiológicos que regulan la formación de trombina, porque no permiten la activación completa de la proteína C. Esta activación es 20.000 veces más lenta que la que se logra en presencia de trombomodulina<sup>64</sup>.

Debido a que los niveles plasmáticos de proteína C se reducen considerablemente en pacientes con cirrosis, suponemos que para que sean significativas, las pruebas de coagulación deben diseñarse para reflejar el equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes.

Por lo tanto, ni el TP ni el INR reflejan con precisión el estado de coagulación in vivo de los pacientes con enfermedad hepática y ya no se aceptan para determinar el riesgo trombotico o hemorrágico de esos pacientes. Debe evitarse así mismo, tomar decisiones médicas basándose únicamente en estos valores<sup>60</sup>.

La evidencia adicional que argumenta en contra de la relevancia clínica de los defectos de coagulación detectados por las pruebas de laboratorio convencionales para determinar la tendencia hemorrágica en estos pacientes puede extraerse de la historia natural del trasplante hepático.

En el pasado, este procedimiento quirúrgico requería transfusiones masivas de plasma y otros hemoderivados para corregir las marcadas anomalías en las pruebas de hemostasia (alteraciones en el estudio de coagulación, plaquetopenia e hiperfibrinólisis) observadas tanto preoperatoriamente como perioperatoriamente. Sin embargo, la necesidad de transfusiones ha disminuido considerablemente con el tiempo, debido a la mejora de los procedimientos quirúrgicos, a los mejores métodos de conservación del injerto y al manejo anestesiológico<sup>65</sup>.

Así mismo, para mejorar el manejo de las alteraciones de la coagulación, ante las limitaciones de las pruebas convencionales, se comenzaron a utilizar los test viscoelásticos en el trasplante hepático, pudiendo con ello hacer una valoración más exacta del sistema hemostático de estos pacientes.

Ya en la década de los 80 se publicó en la Universidad de Pittsburgh cómo los test viscoelásticos permitían disminuir la transfusión de sangre durante el trasplante hepático<sup>41</sup>,y cómo la terapia transfusional guiada por estos test producía un descenso importante en la transfusión de PFC en algunas series<sup>66</sup>. A partir de entonces, la terapia transfusional ha experimentado un gran desarrollo en este tipo de cirugías.

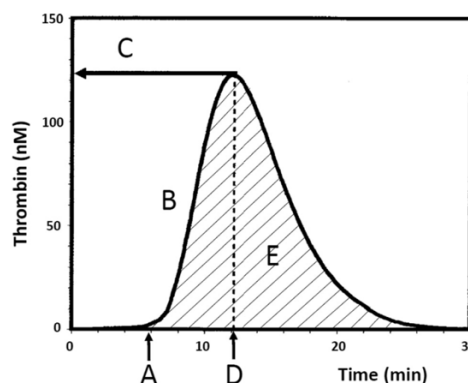
### 1.5.SISTEMA HEMOSTÁTICO Y CIRUGÍA CARDIACA.

La coagulopatía del paciente sometido a circulación extracorpórea es compleja<sup>67</sup>. La gran agresión quirúrgica, el contacto de la sangre con la superficie artificial del circuito de circulación extracorpórea, las grandes dosis de heparina necesarias y la hipotermia, contribuyen a la disfunción de los sistemas inflamatorios y de la coagulación<sup>68</sup>.

Para intentar entender estas alteraciones que se producen en la coagulación hay que tener en cuenta los cuatro principales aspectos que se ven alterados: la formación de trombina, la disfunción plaquetar, la hipofibrinogenemia y la hiperfibrinólisis<sup>69</sup>.

La trombina es una proteasa que tiene un importante papel, tanto en la formación del coágulo como en su degradación<sup>69</sup>. La adecuada formación de trombina es crucial para el éxito de una hemostasia y puede estar influenciada por muchos factores en la cascada de la coagulación.

Los cambios en la concentración de trombina se producen en diferentes fases: en la primera fase (A), que correspondería a las fases de iniciación y amplificación del modelo celular de la coagulación, pequeñas cantidades de trombina son producidas gracias al FT en un corto periodo de tiempo, entre 2 y 6 minutos. En la fase 2 (B) se produciría una gran producción de trombina en las plaquetas activadas, con una duración aproximada de 10 minutos, llegando en la fase 3 al pico máximo de concentración de trombina (C), tras el cual se produce el descenso en su producción (E) debido a la inhibición de la antitrombina<sup>69</sup> (Figura 9).



**Figura 9. Trombograma o curva de generación de trombina <sup>69</sup>.**



La capacidad de generación de trombina es determinante para la estructura, la estabilidad y la firmeza del coágulo de fibrina<sup>70</sup>. La baja capacidad de formación de trombina conduce a una generación de hebras de fibrina débiles que son permeables y propensas a la fibrinólisis; mientras que la alta capacidad de formación de trombina genera un coágulo con una red densa de fibrina, que es menos permeable y más resistente a la fibrinólisis<sup>70,71</sup>.

En la cirugía cardíaca se dan diferentes mecanismos que pueden producir un daño en la generación de trombina. La heparinización necesaria para la circulación extracorpórea bloquea la formación de trombina. Inicialmente esto se realiza uniéndose a la antitrombina y acelerando la inactivación de la trombina y otras proteasas, como los factores IXa y Xa<sup>72</sup>.

Así mismo, la heparina causa un importante aumento en los niveles del inhibidor de la vía del FT, permaneciendo estos elevados incluso después de la reversión con protamina. El inhibidor de la vía del FT es un inhibidor reversible del complejo FT-FVIIa-FXa, por lo tanto, es un importante inhibidor de la generación de trombina en el lugar de la lesión endotelial<sup>73</sup>.

Sin embargo, la trombina está continuamente produciéndose durante la circulación extracorpórea. El circuito extracorpóreo se ha considerado históricamente como el mayor estímulo para la formación de trombina<sup>74</sup>, sin embargo, parece que este únicamente produce bajas cantidades y es la herida quirúrgica el verdadero estímulo para su formación. En los sitios de lesión, la vía de coagulación extrínseca, que aunque es tempranamente inhibida por la liberación del inhibidor de la vía del FT producido por las células endoteliales, ha provocado la producción de una pequeña cantidad de trombina que activa las plaquetas, capaces de activar la vía intrínseca y generar grandes cantidades de trombina<sup>75</sup>.

Por lo tanto, la formación de trombina no está completamente inhibida durante la CEC, y esto puede llevar a un progresivo consumo de los factores de la coagulación, durante y después de la misma<sup>76</sup>. Este consumo, junto con la pérdida de sangre y la

hemodilución que se produce, puede provocar un importante descenso (30-40%) en la mayoría de los factores de la coagulación (incluida la protrombina) y de las plaquetas<sup>77</sup>.

Otra contribución a la alteración de la generación de trombina durante la cirugía cardiaca es la disfunción plaquetar, que se produce durante la circulación extracorpórea y después de la administración de protamina, deteriorando la generación de trombina inducida por plaquetas.

Esta disfunción plaquetar, junto con la plaquetopenia, es otro de los aspectos fundamentales para tener en cuenta en la cirugía cardiaca cuando hablamos de coagulopatía, y es considerada por muchos como la principal causa de hemorragia asociada a CEC<sup>68</sup>.

Una relativa trombocitopenia es común tras la cirugía cardiaca, siendo distintos los mecanismos que llevan a ella.

Durante la CEC las plaquetas se activan por diferentes mecanismos, como el contacto con superficies extrañas, la presión que ejerce la sangre sobre el endotelio (shear stress), la respuesta inflamatoria, así como por distintos factores de coagulación. El principal estímulo se genera, como se comenta previamente, a partir de la liberación del FT de la herida quirúrgica, que produce pequeñas cantidades de trombina, siendo esta un potente activador plaquetar<sup>75</sup>.

La trombina estimula las plaquetas a través de los receptores activados por proteasa (PAR); la activación plaquetaria extensa y continua durante la CEC determina el agotamiento plaquetario y la pérdida de su función.

Además, existen otros mecanismos que contribuyen a este patrón. Entre ellos, la existencia de un flujo turbulento, que puede darse de forma ocasional en algunas zonas de los circuitos de la CEC, por ejemplo, en la zona de inserción de las cánulas venosas de drenaje. Este tipo de flujos puede inducir a la activación de factores de coagulación, a la estimulación plaquetaria y al depósito de proteínas en las superficies artificiales del circuito, favoreciendo la formación de trombos. Cuanto mayor es la exposición a estos flujos patológicos, mayor será el número de plaquetas activadas, y por tanto habrá más

plaquetas adheridas al fibrinógeno. Se trata de un fenómeno lógico, ya que las plaquetas con el receptor GPIIb/IIIa activado tienen alta afinidad al fibrinógeno.

Esta activación plaquetar, junto con otros factores como la hemodilución, lleva a un descenso de hasta el 40% en el número de plaquetas.

Las plaquetas se ven expuestas tanto a los flujos patológicos como a la existencia de superficies artificiales. La pérdida de receptores plaquetarios, tales como el GPIb, GPVI y GPIIb/IIIa de la superficie plaquetaria, puede producir una disminución en la capacidad hemostática de la adhesión plaquetaria y la agregación al FvW y al colágeno, produciendo una disfunción plaquetaria que alteraría la hemostasia normal y aumentaría el riesgo de sangrado<sup>78,79</sup>.

Además, existe en estos pacientes una disfunción plaquetaria adquirida que conlleva a un alto riesgo de sangrado postoperatorio, que es el uso preoperatorio de antiagregantes plaquetarios<sup>80</sup>.

Por causa de estos factores endoteliales, la existencia de flujo turbulento y la liberación de factores proinflamatorios y procoagulantes, se produce una pérdida del número y función plaquetaria<sup>81</sup>. Aunque sabemos que en términos generales incluso un bajo número de plaquetas es suficiente para conseguir una adecuada hemostasia, y por tanto en pacientes adultos es difícil encontrar un sangrado dependiente únicamente de plaquetopenia, en cirugía cardíaca es casi imposible delimitar una cifra de plaquetas para iniciar un tratamiento. Esto es debido a que la combinación de trombocitopenia, la disfunción plaquetar que se produce por la CEC y el consumo de fármacos que alteran la función plaquetar es bastante común<sup>82</sup>.

Otro factor que se encuentra alterado en este tipo de cirugías es el fibrinógeno. Tras la CEC, los niveles de fibrinógeno y FXIII disminuyen significativamente<sup>83</sup>. Hay numerosos estudios que han asociado los bajos niveles de fibrinógeno con el sangrado, en el contexto de la cirugía cardíaca<sup>84</sup>.

El fibrinógeno tiene un papel esencial tanto en la hemostasia primaria como en la secundaria, así como en la fibrinólisis. En la hemostasia primaria, la lesión endotelial

estimula inmediatamente la activación plaquetar. El fibrinógeno se une a los receptores GPIIb/IIIa activados en las plaquetas, y por lo tanto, atrae más plaquetas, mejora la agregación plaquetaria y, en última instancia, forma un tapón plaquetario. Un sistema de coagulación activado lleva a la formación de fibrina que estabiliza el tapón plaquetario primario y, finalmente, detiene el sangrado<sup>85</sup>.

El escenario clínico que supone la disminución del fibrinógeno es similar al resto: consumo de factores, hemodilución debido a un tiempo prolongado de CEC... Se trata del primer factor de la coagulación que desciende por debajo de un nivel crítico y, dado que el fibrinógeno es una proteína estructural que en la etapa final de la cascada de la coagulación tiene una doble función (mejora la agregación plaquetaria y se convierte en un coágulo de fibrina insoluble), es también un factor importante a tener en cuenta en la aparición de coagulopatía por dilución.

Por último, si no fuera por el sistema fibrinolítico intacto, incluso un pequeño trombo, que se requiere para evitar el sangrado de un vaso sanguíneo, progresará rápidamente hasta ocluir todo el vaso. Sin embargo, la activación excesiva del sistema fibrinolítico conduce a una tendencia al sangrado<sup>86</sup>.

Al comienzo de la CEC, la generación total de trombina y fibrina se reduce debido a la heparinización, pero aumenta la formación de fibrina soluble. La generación de trombina no relacionada con la herida y la formación de fibrina soluble aumentan de cinco a diez veces y permanecen altas durante la CEC<sup>76,87</sup>. La fibrina se degrada por una serina proteasa, la plasmina, que es una forma activada del plasminógeno. El plasminógeno se activa mediante un activador tisular del plasminógeno (t-PA) o por un activador del plasminógeno uroquinasa (u-PA).

En condiciones normales el endotelio vascular es la principal fuente de liberación de t-PA y es el principal activador de la fibrinólisis. Parece que hay más de una fuente de liberación de t-PA, siendo una de ellas la bradicinina. Normalmente se producen niveles muy bajos de actividad de calicreína en la superficie endotelial, debido a la degradación de todas las cininas (incluida la bradicinina) por las cinasas plasmáticas.

Durante la CEC, la caliceína plasmática crea un ciclo de retroalimentación positiva al escindir más factor XII. Por lo tanto, aunque se sabe que la trombina activa es una fuente de liberación de t-PA, la bradicinina parece ser su principal estímulo, ya que se ha demostrado que al bloquear los receptores de bradicinina<sup>88</sup>, o al prevenir la liberación de bradicinina mediante la inhibición de la caliceína, se puede reducir la liberación de t-PA.

Aunque parece que hay una gran variabilidad en la activación del sistema fibrinolítico durante la CEC, hay estudios que hablan del aumento progresivo del t-PA, permaneciendo elevado incluso hasta dos horas después del bypass<sup>87</sup>, existiendo un aumento de hasta 10 veces en los niveles de bradicinina durante la CEC<sup>87,89</sup>. En condiciones normales, el sistema fibrinolítico degrada solo el 1% de la fibrina, mientras que durante la CEC las tasas de formación y degradación de fibrina son iguales. Este aumento de la fibrinólisis se traduce en un consumo de fibrinógeno, por lo que de aquí se deriva también la reducción de los niveles de este<sup>76</sup>.

### 1.5.1. TEST CLÁSICOS DE LABORATORIO EN LA CIRUGÍA CARDIACA.

En el contexto de la cirugía cardíaca el sangrado se hace a menudo evidente en el momento de desconexión de la CEC, ya que la sangre que regresa a la circulación pulmonar y al corazón se vuelve visible en el campo quirúrgico. Es en este momento cuando debemos conocer el estado de coagulación del paciente para evitar prácticas de transfusión inapropiadas<sup>90</sup>.

Durante la derivación, en el contexto de la heparinización sistémica en dosis altas, el PT/INR y el aPTT no suelen ser útiles. Un hemograma completo puede indicar la necesidad de una transfusión de glóbulos rojos o plaquetas, según los recuentos absolutos; sin embargo, no proporciona ninguna información sobre la función plaquetaria.

La medición de la concentración de fibrinógeno en plasma, a través del método Clauss durante la CEC, puede ser un indicador razonable de las mediciones inmediatas después de la misma. Sobre todo, en pacientes con riesgo de hipofibrinogenemia, como, por ejemplo, los que han presentado un tiempo de CEC prolongado<sup>91</sup>.

Sin embargo, se debe tener precaución al interpretar estas pruebas, ya que el nivel de fibrinógeno de Clauss durante la CEC puede variar significativamente en comparación con los niveles posteriores a la protamina; dando mediciones en la CEC inferiores, con una diferencia media de 1,2 g/l, IC del 95% (1,03-1,4)<sup>92</sup>.

Después de la reversión de la heparina, el PT/INR y el aPTT pueden ser útiles, pero generalmente no son precisos para guiar la terapia preventiva en pacientes que no están sangrando<sup>67</sup>.

Además, los tiempos de respuesta de las pruebas convencionales, a menudo, restan valor a su utilidad, aunque es cierto que muchas instituciones continúan utilizándolos. Sin embargo, en otros centros han validado sistemas para intentar dar una respuesta rápida, basándose en los test viscoelásticos, lo que podría mejorar los resultados en tiempo real. Existen organismos, tales como La Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares que han publicado algoritmos sobre la transfusión y manejo en estas circunstancias<sup>82</sup>.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## 1. HIPÓTESIS

La monitorización de la hemostasia mediante tromboelastometría (ROTEM) en cirugías de alta complejidad, como la cirugía cardíaca y el trasplante hepático, mejora el manejo de hemoderivados, reduciendo transfusiones innecesarias.

## 2. OBJETIVOS

El **objetivo principal** es determinar la necesidad de transfusiones de **concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas** en pacientes sometidos a trasplante hepático y cirugía cardíaca, controlados con un test viscoelástico o sin él.

Se establecen como **objetivos secundarios**:

- Tiempo de estancia en unidad de críticos y hospitalaria en las dos cohortes de cada estudio.
- Riesgo de complicaciones postoperatorias derivadas de las transfusiones sanguíneas en las dos cohortes de cada estudio.
- Supervivencia de las dos cohortes de cada estudio.
- Realizar un análisis multivariante de las variables que influyen en la transfusión de los diferentes hemoderivados para optimizar su manejo perioperatorio.
- Evaluar la correlación de parámetros precoces (A5/A10 exTEM y fibTEM) con la máxima firmeza del coágulo (MCF) en el exTEM y el fibTEM en ambas cirugías.
- Valorar la capacidad de predicción de los valores precoces (A5/A10 exTEM y fibTEM) frente al MCF..
- Evaluar la correlación de los parámetros de tromboelastometría del exTEM con el número de plaquetas y del fibTEM con la concentración de fibrinógeno en ambas cirugías.
- Evaluar como los parámetros de la tromboelastometría predicen la hipofibrinogenemia en pacientes con hipocoagulabilidad y establecer a su vez unos puntos de corte.



# **TRASPLANTE HEPÁTICO**

## Material y Método



### **3.1.MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1.1.DISEÑO DEL ESTUDIO**

Esta investigación es un estudio de cohortes retrospectivo para evaluar los resultados tras la introducción de una nueva técnica de monitorización de la coagulación (ROTEM®) (**grupo estudio**) frente a los test de coagulación clásicos (**grupo control**) de cara al manejo de la transfusión de hemoderivados en cirugías de alto riesgo hemorrágico, como es en este caso el trasplante hepático (TH).

#### **3.1.2.PERIODO DE ESTUDIO**

La tromboelastometría se introdujo como práctica habitual en el Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Cruces en enero de 2012, como técnica para monitorizar la coagulación durante la realización de los trasplantes hepáticos.

Por ello se ha decidido recoger de forma retrospectiva las variables a estudio desde enero de 2011 hasta enero de 2013, para analizar la cohorte sin intervención, es decir, los trasplantes realizados durante el año 2011 y los pacientes con intervención, es decir, los trasplantes realizados durante el año 2012.

#### **3.1.3.POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Para ser elegibles a participar en este estudio los sujetos deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser mayores de 18 años.
2. Pacientes trasplantados de hígado durante el periodo de estudio, tanto en los casos de ser primer trasplante, como los retrasplantados.
3. Pacientes trasplantados en el año 2011 con monitorización de la coagulación mediante test convencionales de laboratorio durante el trasplante de hígado.
4. Pacientes trasplantados en el año 2012 con monitorización de la coagulación mediante tromboelastometría (ROTEM®), durante la realización del trasplante hepático.
5. Pacientes cuyo manejo de fluidoterapia y manejo de hemoderivados se ajusta al protocolo del Servicio de Anestesia y Reanimación, y en el caso de utilización de la tromboelastometría, pacientes que se ha seguido el protocolo de actuación del Servicio.

6. Pacientes trasplantados de hígado que han firmado el consentimiento para la utilización de sus datos para investigación clínica, recogidos en la base de datos de pacientes trasplantados de hígado del Hospital Universitario Cruces, gestionada por el Servicio de Cirugía Hepática.

Se han definido como criterio de exclusión:

1. Cualquier paciente cuyo manejo anestésico no haya seguido los protocolos establecidos por el Servicio de Anestesia y Reanimación.
2. Pacientes trasplantados en el año 2012 sin monitorización de la coagulación mediante tromboelastometría durante la realización del trasplante hepático.
3. Pacientes trasplantados que no hayan firmado el consentimiento para la utilización de sus datos para investigación clínica, recogidos en la base de datos de pacientes trasplantados de hígado del Hospital Universitario Cruces, gestionada por el Servicio de Cirugía Hepática.

#### 3.1.4.DETERMINACIÓN DE MUESTRA Y MUESTREO

Para el tamaño de la muestra de cara a cumplir el objetivo principal, que sería la disminución de la transfusión de CH, se ha tomado como referencia la media con su desviación típica ( $4,37 \pm 4,52$ ) de unidades de hematíes transfundidas durante la intervención del TH a los pacientes trasplantados de hígado durante el año 2011; estimando una mejora de 2 unidades de media, con una precisión del 5%, calculamos el tamaño muestral en 46 por grupo (años 2011 y 2012).

Para la realización del estudio de pruebas diagnósticas, se ha tomado como referencia la prevalencia de pacientes con alteraciones en la hemostasia durante la intervención de un TH (18,2%), calculando un tamaño muestral de 229 analíticas de ROTEM con una precisión del 5%.

#### 3.1.5.PROTOCOLO DEL ESTUDIO.

El TH se realizó según el protocolo establecido por el servicio de anestesia. Todos los pacientes incluidos en el estudio, tanto en el grupo estudio como en el grupo control, serán manejados según el mismo protocolo de manejo de los pacientes durante el procedimiento quirúrgico (Anexo 1), a excepción del manejo de los derivados sanguíneos

en el grupo estudio, que se hará guiado por tromboelastometría en lugar de por los test de laboratorio convencionales.

La técnica quirúrgica utilizada fue “Piggy-Back” en todos los casos. Después de la cirugía, los pacientes fueron transferidos, sedados y conectados a ventilación mecánica, a la Unidad de reanimación.

En la cirugía del TH se distinguen 3 fases:

La primera, denominada fase I o de hepatectomía, viene definida por el período de extracción del hígado patológico, desde la incisión de la piel hasta el clampaje parcial o total de la vena cava.

Tras la extracción del hígado patológico se coloca el injerto, a este periodo se denomina fase II o anhepática, que finaliza con el desclampaje de las venas porta y cava dando lugar a la fase de reperfusión o fase III en la que se realiza la anastomosis de la arteria hepática y la vía biliar, siendo esta la última fase del TH.

Las pruebas de laboratorio convencionales se realizaron en ambos grupos (control y grupo de estudio) en los momentos protocolizados:

-Una analítica basal completa: Gasometría arterial, bioquímica, hematimetría y coagulación.

-En fase I. Diez minutos antes del clampaje. Gasometría arterial, bioquímica, hematimetría y coagulación.

-En fase II. Veinte minutos después del clampaje. Gasometría arterial, bioquímica, hematimetría y coagulación.

-En fase III. Treinta minutos tras el desclampaje. Gasometría arterial, bioquímica, hematimetría y coagulación.

Se realiza, también por protocolo, una analítica de llegada a la Unidad de Reanimación, también con gasometría arterial, bioquímica, hematimetría y coagulación; y la misma analítica el día posterior al ingreso.

En el grupo **ESTUDIO** se realizaron, además de las pruebas de coagulación habituales, pruebas de coagulación ROTEM (Figura 10).

Para la realización del ROTEM, se les extrae a todos los pacientes una muestra de sangre arterial que introducida en un tubo citratado, se procesará de forma inmediata para la valoración de los distintos test.

En este caso, los reactivos (test) que se utilizan en el trasplante hepático son: exTEM, inTEM, fibTEM, y apTEM.

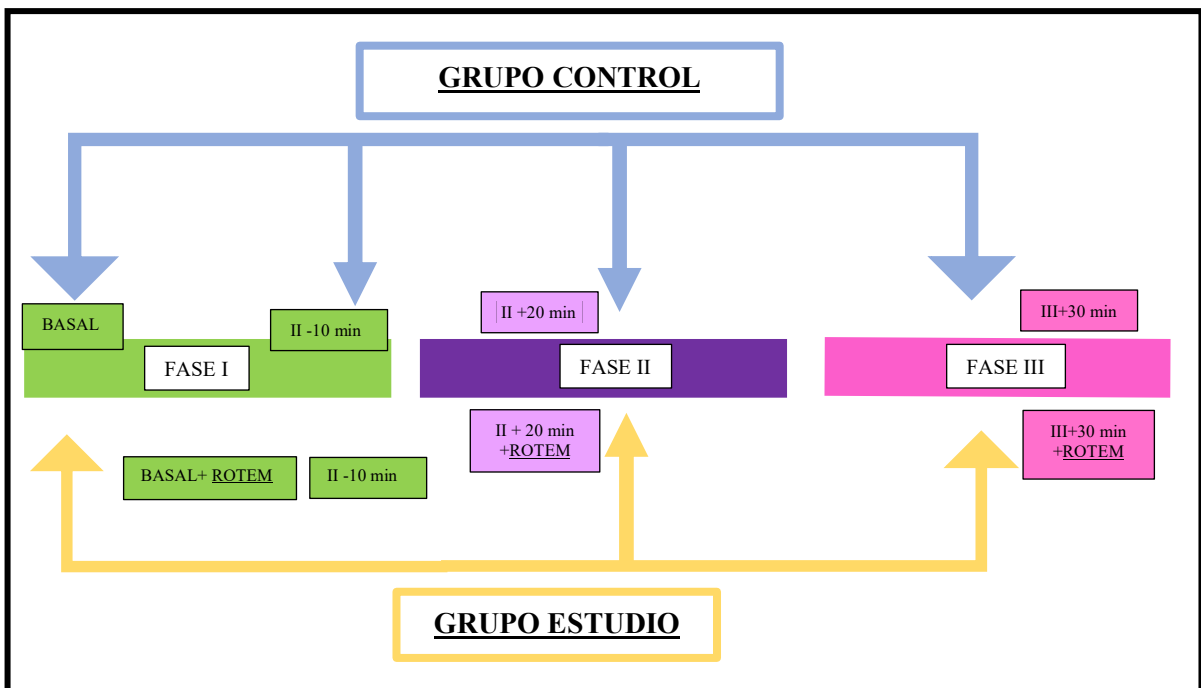
Se utiliza el reactivo apTEM por la importancia que tiene detectar una hiperfibrinólisis en la cirugía del TH, sobre todo durante la fase de reperfusión (fase III). Por otro lado, en estos pacientes no se les administra heparina sódica, como es el caso de los pacientes sometidos a CEC, por lo que no sería de interés buscar el efecto de la heparina residual con el reactivo que contiene heparinasa (hepTEM).

Las pruebas de coagulación ROTEM que se hicieron en el grupo intervención se realizaron en los siguientes puntos de tiempo:

Basal. Después de la inducción anestésica.

Fase II. 20 minutos después del clampaje.

Fase III. 30 minutos después de la reperfusión.



**Fig. 10.** Ubicación en el tiempo durante el trasplante hepático de las analíticas convencionales y los análisis ROTEM.



Cómo se explica en el protocolo de manejo de los pacientes durante el TH (Anexo 1), la transfusión guiada por ROTEM se basó en los puntos de corte estandarizados por Görlinger<sup>93</sup> (Figura 11).

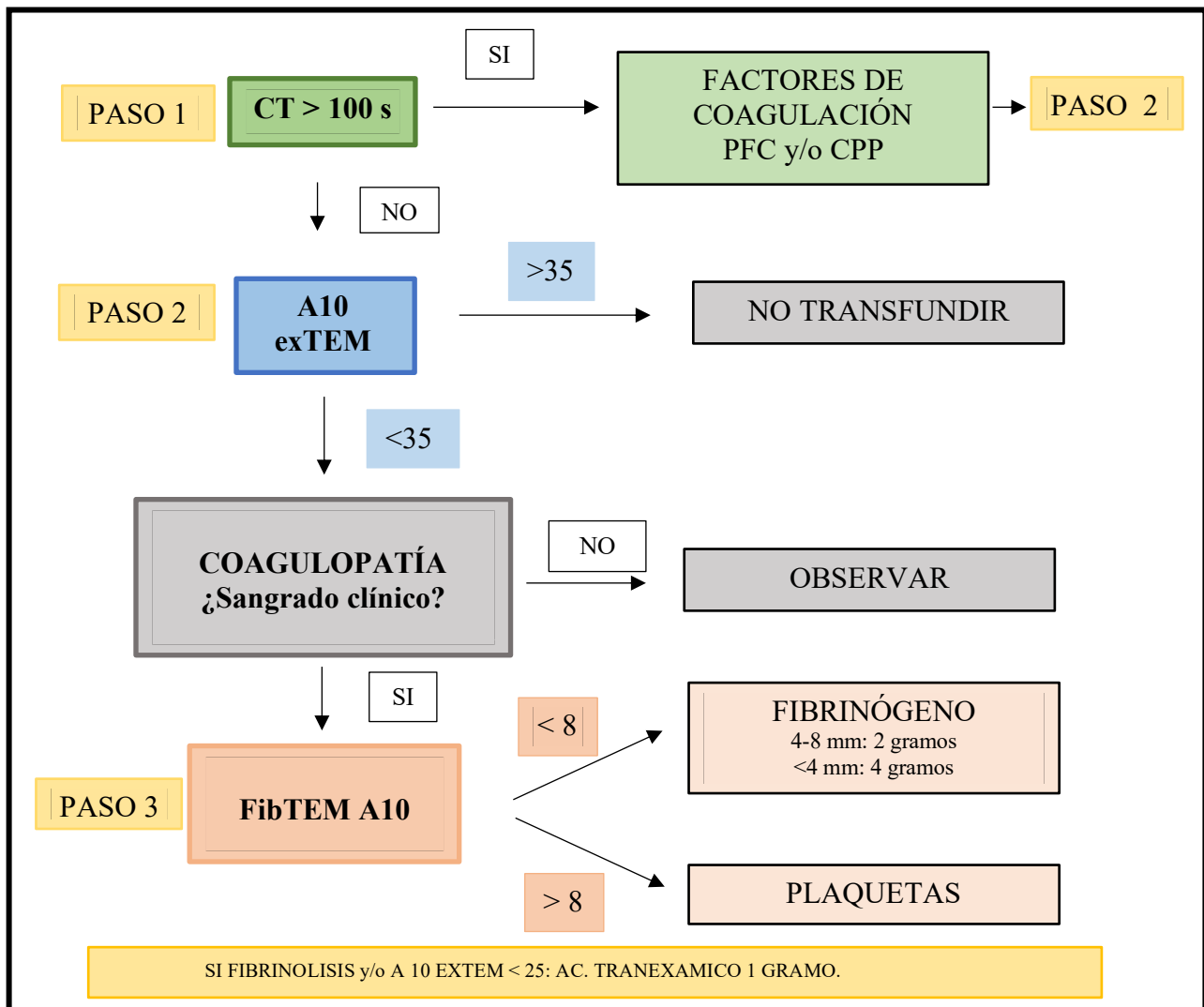


Fig. 11. Guía de transfusión según ROTEM en el trasplante hepático<sup>93</sup>.

La segunda parte de la tesis doctoral tiene como objetivo evaluar diferentes aspectos de los test viscoelásticos. Estos aspectos tienen una importante aplicación clínica.

Inicialmente se evalúan los parámetros que determinan la firmeza del coágulo. Se ha utilizado la MCF, como indicador de la administración de fibrinógeno y plaquetas<sup>94</sup>; sin embargo, puede llevar más de 25 minutos obtener esta medida<sup>95</sup>. Este es el motivo

por el que se ha investigado si la firmeza de coágulo en tiempos precoces: la amplitud en el minuto 5 (A5), y la amplitud en el minuto 10 (A10), son sustitutos aceptables y se podrían así tomar decisiones clínicas más tempranas. En el caso del estudio del TH, no se ha analizado el A5 debido a que en el momento del estudio las decisiones se tomaban con el A10 y no se recogía ese parámetro.

Los test que utilizamos para la valoración de la firmeza del coágulo son el exTEM, donde valoramos el fibrinógeno y las plaquetas en su conjunto, y el fibTEM, en el que tenemos inhibido el efecto de las plaquetas y podemos ver la contribución del fibrinógeno a la firmeza del coágulo. Es por esto por lo que solo se han tenido en cuenta los valores del exTEM y del fibTEM.

Así mismo se evaluarán los parámetros exTEM y fibTEM respecto a parámetros de la analítica convencional. Se realizará un estudio de correlación del parámetro exTEM con el número de plaquetas y del parámetro fibTEM con la concentración de fibrinógeno, ya que estas están inhibidas en dicho parámetro.

Otro objetivo secundario del estudio es valorar la capacidad de predicción del trombocitopenia e hipofibrinogenemia y establecer puntos de corte.

El diagnóstico de hipofibrinogenemia/trombopenia será confirmado mediante el análisis de laboratorio realizado en el hospital Universitario Cruces realizado durante el transcurso intraoperatorio (considerado el Gold Standard).

### 3.1.6. CUESTIONARIO Y BASE DE DATOS.

Para la elaboración del cuaderno de recogida de datos se ha realizado en primer lugar un análisis de la literatura de cara a determinar cuáles serían las variables relacionadas para la estimación de un buen manejo y una correcta monitorización de la coagulación, así como variables relacionadas con el manejo de fluidos y transfusión de hemoderivados durante este tipo de cirugías. Y a su vez, también determinar cuáles son las variables relacionadas con las posibles complicaciones de la transfusión de hemoderivados, tanto intraoperatorias, como a corto y largo plazo.

Con toda esta información se realizó un cuaderno de recogida de datos (Anexo 2).

Este cuestionario se compone de 10 secciones:

1. Antecedentes personales y sociodemográficos.
2. Comorbilidades.
3. Datos del donante.
4. Datos preoperatorios.
5. Datos intraoperatorios.
6. Complicaciones intraoperatorias.
7. Datos clínicos y complicaciones del postoperatorio inmediato (<24 horas).
8. Datos clínicos y complicaciones durante la estancia en reanimación.
9. Supervivencia.

Como fuente de información para la recogida de datos se ha utilizado en parte la base de datos que registra todos los trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Universitario Cruces, gestionada por el Servicio de Cirugía Hepática, así como la historia clínica y el Osabide Global.

Los datos se han recogido con un programa de gestión de datos protegiendo la confidencialidad (por medio de contraseña e inclusión de clave de identificación de pacientes), estableciendo filtros y controles de inconsistencias lógicas y errores de introducción de datos.

### 3.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se ha realizado mediante el programa estadístico IBM® SPSS statistics v 21.0 (IBM Corp. Lanzado 2012. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.).

Cada variable será caracterizada utilizando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas y estadísticos de tendencia central, como la media y mediana, y de variabilidad como la desviación estándar (D.E.) o el rango intercuartílico para las cuantitativas en función de sus características distribucionales.

Las comparaciones entre grupos e intragrupos se realizarán utilizando test paramétricos siempre que las características distribucionales de los datos lo permitan, en caso contrario se utilizarán pruebas no paramétricas.

Las variables perioperatorias y de seguimiento se compararán utilizando la comparación de medias en el caso de que la distribución de la muestra sea normal, en caso contrario mediante la U de Mann-Whitney.

La comparación de proporciones entre variables cualitativas se llevará a cabo por medio test de chi-cuadrado o su correspondiente corrección de Fisher.

Para demostrar la asociación entre las diferentes variables se realiza un análisis de correlación. Dos aspectos importantes del coeficiente de correlación son su magnitud y su signo.

La magnitud refleja la intensidad de la asociación. El valor absoluto de la magnitud puede variar entre cero y uno. Valores cercanos a cero indican que no hay asociación, es decir, que el valor de una variable es independiente del valor de la otra. Podemos observar en la Figura 12 los diferentes grados de asociación.

Por otro lado un signo positivo indica que las dos variables varían de forma similar mientras que un signo negativo indica que las variables varían justamente al revés. . Los sujetos que puntúan alto en una tienden a puntuar bajo en la otra, y al revés.

$r = 1$	correlación perfecta
$0,8 < r < 1$	correlación muy alta
$0,6 < r < 0,8$	correlación alta
$0,4 < r < 0,6$	correlación moderada
$0,2 < r < 0,4$	correlación baja
$0 < r < 0,2$	correlación muy baja
$r = 0$	correlación nula

**Figura 12. Grados de asociación entre variables**

Para realizar el análisis estadístico, se ha utilizado como prueba estadística cuando la distribución de ambas variables es normal la correlación de Pearson. En caso contrario, utilizaremos la correlación de Spearman.

El nivel de significación estadística en los contrastes (alfa) será del 5 por ciento con contrastes bilaterales.

El análisis multivariante se realizó mediante una regresión logística binaria.

Para la evaluación de la capacidad discriminativa del test diagnóstico o modelo se realizaron curvas ROC

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan Meier.



# **TRASPLANTE HEPÁTICO**

## **Resultados**





### 3.2. RESULTADOS

#### 3.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS MUESTRAS

Se recogieron 92 pacientes (46 en el grupo **estudio** y 46 en el grupo **control**). Como podemos ver en la Tabla 2, a pesar de que la media de edad estaría algo más elevada en el grupo ROTEM, 69 años frente a 56, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Así mismo, no las había entre otros parámetros importantes como el sexo, el índice de masa corporal y la gravedad de la patología hepática, según indicadores como el MELD o el Child-Pugh, el tipo de trasplante ni las comorbilidades pretrasplante. Tampoco había diferencias respecto a la hipertensión portal, variable descrita como factor de riesgo para las pérdidas sanguíneas y transfusiones<sup>96</sup>.

**Tabla 2. Características de los pacientes trasplantados.**

	<b>Grupo control (n=46)</b>	<b>Grupo estudio (n=46)</b>	
<b>Características de los pacientes</b>			<b>p</b>
Edad( años)*	56(48,5-63,5)	69(58-74)	0,11
Sexo (hombre/mujer);n	35/10	31/15	0,26
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )**	26,6 (4,1)	26,4 (5,9)	0,80
MELD*	12,7 (8,9-17,5)	13,3 (9,0-18,5)	0,83
Child-Pugh para cirrosis (A/B/C); n	12/23/10	17/14/14	0,15
Grupo sanguíneo (A/B/AB/O); n	23/3/5/15	19/6/1/20	0,42
Indicación de TH			0,16
Carcinoma hepatocelular; n	1	1	
Cirrosis alcohólica; n	22	20	
Cirrosis virus hepatitis C; n	20	11	
Amiloidosis; n	0	1	
Fallo hepático agudo; n	1	2	
Hepatitis autoinmune; n	0	1	
Hepatopatía colostásica; n	1	6	
Criptogénica; n	0	3	
Miscelánea; n	1	1	
Tipo de trasplante			0,57
Primer trasplante; n	40	43	
Trasplante hepatorenal; n	4	2	
Retrasplante; n	2	1	
Diabetes (%)	31,1	15,2	0,07
Hipertensión arterial (%)	26,7	32,6	0,53
Hipertensión portal (%)	73,3	76,1	0,76

\*Los datos se expresan como medianas y rangos intercuartiles.

\*\*Los datos se expresan como medias y derivaciones estándar.

Se recogieron también los valores analíticos basales de ambos grupos, observándose en la Tabla 3 que no hay diferencias entre ambos.

**Tabla 3. Características de las analíticas basales de los receptores.**

	<b>Grupo control (n=46)</b>	<b>Grupo estudio (n=46)</b>	<b>p</b>
<b>Características analíticas basales</b>			
Creatinina (mg/dl)	0,82 (0,64-1,15)	0,78(0,68-1)	0,70
Sodio (mmol/L)	138 (136-141)	138(135-140)	0,33
Potasio (mmol/L)	4,2 (3,8-4,7)	4,5(3,9-4,8)	0,39
Bilirrubina (mg/dl)	1,25 (0,8-3)	1,7(0,9-3)	0,31
Aspartato aminotransferasa (GOT)	48 (30-72)	53(37-80)	0,35
Alanino aminotransferasa (GPT)	31(21-45)	37(24-65)	0,18
Hemoglobina (g/dl)	9,9(8,4-11)	10(8,6-12)	0,20
Hematocrito (%)	29,4(25-32)	29(25-33,5)	0,27
Plaquetas (10 <sup>3</sup> unidades/ $\mu$ l)	78,5(54-101)	72,5(64-91)	0,63
Fibrinógeno (mg/dl)	277(203-333)	254(168-313)	0,17
IP (%)	60(46-70)	57(43-72)	0,41

\*Los datos se expresan como medianas y rangos intercuartiles.

Lo mismo podemos afirmar de las características de los donantes que existen en ambos grupos: no hay diferencias significativas entre los mismos (Tabla 4) .

**Tabla 4. Características de los donantes hepáticos.**

	<b>Grupo control (n=46)</b>	<b>Grupo estudio (n=46)</b>	<b>p</b>
<b>Características de los donantes</b>			
Edad (años)*	68(59,7-77)	68,9 (58,0-74,0)	0,71
Sexo (hombre/mujer);n	26/20	25/21	0,83
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )*	25,5(23,4-29,2)	25,7(23,4-28,7)	0,98
Grupo sanguíneo (A/B/AB/O); n	24/2/3/17	18/2/0/26	0,24
Causa de la muerte			0,19
Hemorragia cerebral; n	38	34	
Traumatismo; n	8	8	
Anoxia; n	0	1	
Otros; n	0	3	
Estancia en la Unidad de Intensivos (días)*	1,5(1,0-4,0)	1,0(1,0-2,0)	0,25
<b>Datos analíticos*</b>			
Natremia (mmol/l)*	147,0 (143,5-153,5)	145,0(141,0-150,0)	0,15
Alanina aminotransferase (UI/l)*	17,0(13,0-27,0)	21,0(13,5-30,0)	0,38
Gamma-glutaril transferasa (UI/l)*	25,0(15,0-70,7)	25,0(13,5-47,0)	0,58
Lactato deshidrogenasa (UI/l)*	216,0(154,5-256,0)	214,5(187,5-291,2)	0,49
Diabetes (%)	16,7	17,9	0,87
Hipertensión arterial (%)	52,4	57,9	0,62

\*Los datos se expresan como medianas y rangos intercuartiles.

Otro aspecto importante para valorar si los dos grupos son comparables, son las variables determinadas por el acto quirúrgico. Existen publicaciones<sup>97,98</sup> donde señalan el tiempo de isquemia caliente (es decir, el tiempo existente desde que se extrae el órgano del hielo hasta que se perfunde) como variable independiente del aumento de sangrado y de la transfusión de hemoderivados. En nuestro caso, la media del tiempo de isquemia caliente es de 28,5 minutos en el grupo control y de 32 minutos en el grupo estudio, no habiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,19$ ).

Respecto al tiempo de isquemia fría, es decir, desde el clampaje del órgano en el donante hasta el desclampaje en el receptor, se ha demostrado que los tiempos prolongados se asocian con una mayor tasa de complicaciones biliares y arteriales postimplante<sup>99,100</sup>. Aunque no existen pautas absolutas sobre el tiempo de isquemia fría, existen múltiples estudios que relacionan este tiempo con la incidencia de complicaciones intra y postoperatorias.

Mientras que algunos estudios determinan como tolerable un tiempo de isquemia fría entre 8 a 10 horas, objetivando diferencias significativas en complicaciones después de este periodo<sup>100-102</sup>, existen otros que proponen un límite de conservación inferior; observando diferencias en las complicaciones al reducir el límite inferior en 2 horas<sup>103</sup>.

En este estudio tampoco existen diferencias entre los dos grupos, respecto al tiempo de isquemia fría, ni en los minutos totales, ni cuando establecemos un corte en las 6 horas que proponen los estudios (Tabla 5).

**Tabla 5. Características de la cirugía.**

<b>Características de la cirugía/injerto</b>	<b>Grupo control (n=46)</b>	<b>Grupo estudio (n=46)</b>	<b>p</b>
Esteatosis >30% (%)	0,0	2,3	0,49
Necrosis >20%(%)	4,3	2,2	0,55
Tiempo de isquemia			
Isquemia fría (min)*	292 (245,5-381,7)	270 (226,5-632,5)	0,47
Isquemia fría >360 min	28,3%	24,4%	
Isquemia caliente (min)*	28,5 (24,7-42,2)	32 (27,5-45,4)	0,19
Isquemia caliente >30 min*	45,7%	57,8%	
Tiempo de fase anhepática (min)*	35,0(30,0-45,0)	40,0(32,0-45,0)	0,30
Tiempo de trasplante (min)*	300,0(270,0-336,2)	314,0(285,2-350,2)	0,27
Tiempo de cirugía*	227,0(202,2-263,2)	228,5(200,0-274,2)	0,58

\*Los datos se expresan como medianas y rangos intercuartiles.

\*\*Los datos se expresan como medias y derivaciones estándar

### 3.2.2. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

El número de pacientes transfundidos se muestra en la Tabla 6. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, respecto al número de pacientes al que se ha transfundido CH, PFC y fibrinógeno.

En el grupo estudio menos pacientes han necesitado una transfusión de CH (28 frente a 37) y de PFC (22 frente a 34). Sin embargo, se ha administrado fibrinógeno a un mayor número de pacientes (14 frente a 3).

Estas diferencias se debían principalmente al periodo intraoperatorio, ya que en las primeras 24 horas de reanimación no las había.

**Tabla 6. Pacientes transfundidos.**

	<b>Grupo control (n=46) n(%)</b>	<b>Grupo estudio (n=46) n(%)</b>	<b>p</b>
<b>Transfusiones operatorias</b>			
CH	37 (80,4)	28(60,7)	<0,05
PFC	34 (73,9)	22 (47,8)	<0,01
Plaquetas	23 (50,0)	19 (41,3)	0,398
Fibrinógeno	3 (6,5)	14 (30,4)	<0,01
Ácido tranexámico	26 (56,5)	20 (43,5)	0,206
<b>Transfusiones postoperatorias en la Unidad de Reanimación durante 24 h</b>			
CH	13(28,3)	13 (28,3)	0,592
PFC	13(28,3)	9 (20,0)	0,327
Plaquetas	6 (13,0)	4 (8,7)	0,502
Fibrinógeno (g)	0 (0,0)	2 (4,3)	0,153
Ácido tranexámico	0 (0,0)	1 (2,2)	0,315
<b>Transfusión total</b>			
CH	39 (84,8)	31 (67,4)	<0,05
PFC	39 (84,8)	26 (56,5)	<0,01
Plaquetas	24 (52,2)	22 (47,8)	0,673
Fibrinógeno(g)	3 (6,5)	16 (34,8)	<0,01
Ácido tranexámico	26 (56,5)	20 (43,5)	0,206

CH: concentrado hematíes; PFC: plasma fresco congelado

Respecto al número de unidades transfundidas en ambos grupos (Tabla 7), también hay diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de transfusión de CH, PFC y fibrinógeno. Mientras que en el grupo estudio se transfunden menos CH y

PFC, ha aumentado el consumo de fibrinógeno, pero, de nuevo, únicamente durante la cirugía.

**Tabla 7. Unidades transfundidas.**

	<b>Grupo control (n=46) Mediana (IQR)</b>	<b>Grupo estudio (n=46) Mediana (IQR)</b>	<b>p</b>
<b>Transfusiones operatorias</b>			
Unidades CH	3,0 (1,0-5,5)	1,0 (0,0-4,0)	<0,05
Unidades PFC	4,0(0,5-12,0)	0,0 (0,0-4,0)	<0,001
Unidades plaquetas	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,206
Fibrinógeno (g)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	<0,01
Ácido tranexámico (g)	0,54 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,209
<b>Transfusiones postoperatorias en la Unidad de Reanimación durante 24 h</b>			
Unidades CH	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,988
Unidades PFC	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,418
Unidades plaquetas	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,534
Fibrinógeno (g)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,155
Ácido tranexámico	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,317
<b>Transfusión total</b>			
Unidades CH	4,0 (1,5-6,0)	2,0 (0,0-4,0)	<0,05
Unidades PFC	5,0 (2,0-12,0)	1,0 (0,0-4,5)	<0,001
Unidades plaquetas	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,286
Fibrinógeno(g)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	<0,01
Ácido tranexámico (g)	0,54 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,218

CH: concentrado hemáticos; PFC: plasma fresco congelado; IQR: rango intercuartílico

Otro objetivo de la tesis doctoral consistía en la realización de un análisis multivariante para poder generar un modelo que nos pudiera orientar a la hora de predecir la transfusión de los diferentes hemoderivados.

Para ello se consideraron las variables recogidas en la base de datos previas a la cirugía de donante y del receptor, tanto analíticas como clínicas, que pudieran estar relacionadas con la enfermedad hepática del paciente, así como tiempos de isquemia fría, caliente y clampaje.

Inicialmente se realizó un análisis bivariante, para poder identificar las variables que estaban relacionadas de forma independiente con la transfusión de los diferentes hemoderivados.

En la Tabla 8 se puede observar el análisis bivariado respecto a la transfusión de cualquier producto. En el caso de variables cualitativas se ha utilizado el Chi Cuadrado, y en el caso de las variables cuantitativas la prueba t de Student cuando la muestra tenía una distribución normal, y la prueba U de Mann Whitney cuando no la tenía. Las variables cuya significación es  $p < 0,20$  se introducen para la obtención del modelo multivariante.

**Tabla 8. Análisis bivalente de la transfusión de cualquier hemoderivado.**

Variable a estudio	p	Variable a estudio	p
Pertenecer o no al grupo estudio	0,046		
Sexo del donante	0,43	Sexo del receptor	0,57
Edad del donante	0,27	Edad del receptor	0,72
Natremia del donante	0,10	Natremia del receptor	0,15
GPT donante	0,37	Creatinina del receptor	0,27
GGT donante	0,93	Urea del receptor	0,84
Tiempo de clampaje	0,006	GOT del receptor	0,38
Tiempo de isquemia fría	0,16	GPT del receptor	0,11
Tiempo de isquemia caliente	0,55	Hemoglobina basal	0,001
Edad receptor	0,72	Plaquetas basales	0,30
MELD	0,05	Fibrinógeno basal	0,48
Hipertensión Portal	0,012	APTT basal	0,09
Hepatocarcinoma	0,09	IP basal	0,75

Finalmente, las variables que son significativas para el modelo fueron: el tiempo de clampaje, la hemoglobina preoperatoria, la hipertensión portal y pertenecer o no al grupo estudio como se expone en la Tabla 9.

**Tabla 9. Análisis multivariante para la transfusión de cualquier hemoderivado.**

	Sig	OR	IC 95% para OR		Curva ROC	IC 95% para curva ROC	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
<b>Transfusión perioperatoria</b>							
Tiempo de clampaje	0,006	1,09	1,03	1,17	0,87	0,79	0,95
Hemoglobina pre	0,001	0,55	0,38	0,79			
HTP	0,012	5,80	1,50	22,88			
Grupo estudio	0,046	0,27	0,07	0,98			
HTP:hipertensión portal.							

Se ha realizado lo mismo con cada uno de los hemoderivados, en la Tabla 10 podemos ver el análisis bivariante en el caso de la transfusión de PFC.

**Tabla 10. Análisis bivariante de la transfusión de PFC.**

Variable a estudio	p	Variable a estudio	p
Pertenecer o no al grupo estudio	0,001		
Sexo del donante	0,32	Sexo del receptor	0,16
Edad del donante	0,35	Edad del receptor	0,93
Natremia del donante	0,02	Natremia del receptor	0,008
GPT donante	0,42	Creatinina del receptor	0,50
GGT donante	0,37	Urea del receptor	0,11
Tiempo de clampaje	0,04	GOT del receptor	0,73
Tiempo de isquemia fría	0,03	GPT del receptor	0,26
Tiempo de isquemia caliente	0,85	Hemoglobina basal	0,19
Edad receptor	0,93	Plaquetas basales	0,59
MELD	0,14	Fibrinógeno basal	0,025
Hipertensión Portal	0,08	APTT basal	0,10
Hepatocarcinoma	0,26	IP basal	0,10

Con las variables significativas del análisis bivariante se genera el modelo multivariante para la transfusión de PFC: el tiempo de clampaje o tiempo de fase anhepática, la natremia preoperatoria, el fibrinógeno preoperatorio y la pertenencia o no al grupo estudio (Tabla 11).

**Tabla 11. Análisis multivariante para la transfusión de plasma fresco congelado.**

	Sig	OR	IC 95% para OR		Curva ROC	IC 95% para curva ROC	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
<b>Transfusión PLASMA FRESCO CONGELADO</b>							
Tiempo de fase anhepática (min)	0,040	1,06	1,00	1,11	0,81	0,72	0,90
Natremia preoperatoria (mmol/l)	0,008	0,81	0,70	0,95			
Fibrinógeno preoperatorio (mg/dl)	0,025	0,99	0,98	0,99			
Grupo ROTEM(estudio)	0,001	8,20	2,40	27,92			

Respecto a la transfusión de CH, se observa en la Tabla 12 el análisis bivariante y posteriormente en la Tabla 13 el modelo multivariante compuesto por las siguientes



variables: natremia del donante, GPT del donante, natremia preoperatoria y hemoglobina preoperatoria

**Tabla 12. Análisis bivariante de la transfusión de CH.**

Variable a estudio	P	Variable a estudio	P
Pertener o no al grupo estudio	0,04		
Sexo del donante	0,26	Sexo del receptor	0,10
Edad del donante	0,40	Edad del receptor	0,61
Natremia del donante	0,003	Natremia del receptor	0,013
GPT donante	0,011	Creatinina del receptor	0,01
GGT donante	0,45	Urea del receptor	0,18
Tiempo de clampaje	0,25	GOT del receptor	0,90
Tiempo de isquemia fría	0,04	GPT del receptor	0,44
Tiempo de isquemia caliente	0,65	Hemoglobina basal	0,041
Edad receptor	0,61	Plaquetas basales	0,68
MELD	0,23	Fibrinógeno basal	0,84
Hipertensión Portal	0,10	APTT basal	0,26
Hepatocarcinoma	0,02	IP basal	0,24

**Tabla 13. Análisis multivariante para la transfusión de concentrado de hemáties.**

	Sig	OR	IC 95% para OR		Curva ROC	IC 95% para curva ROC	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
<b>Transfusión concentrado hemáties</b>							
Natremia del donante (mmol/L)	0,003	1,13	1,04	1,23	0,82	0,73	0,91
Alanino aminotransferasa donante- GPT (UI/l)	0,011	0,96	0,93	0,99			
Natremia preoperatoria (mmol/l)	0,013	0,82	0,71	0,96			
Hemoglobina preoperatoria (g/dl)	0,041	0,73	0,54	0,98			

Por último, respecto a la transfusión de plaquetas, en la Tabla 14 se observa el análisis bivariante.

**Tabla 14. Análisis bivariante de la transfusión de plaquetas.**

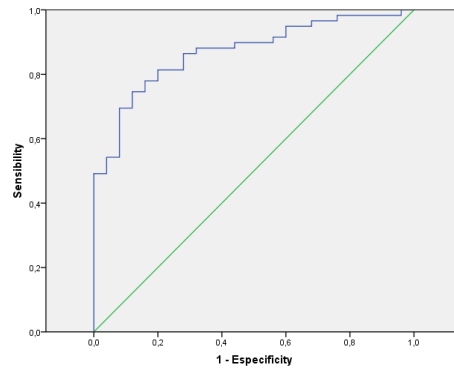
Variable a estudio	p	Variable a estudio	p
Pertenecer o no al grupo estudio	0,26		
Sexo del donante	0,33	Sexo del receptor	0,47
Edad del donante	0,16	Edad del receptor	0,63
Natremia del donante	0,024	Natremia del receptor	0,015
GPT donante	0,52	Creatinina del receptor	0,49
GGT donante	0,72	Urea del receptor	0,71
Tiempo de clampaje	0,43	GOT del receptor	0,98
Tiempo de isquemia fría	0,02	GPT del receptor	0,83
Tiempo de isquemia caliente	0,26	Hemoglobina basal	0,03
Edad receptor	0,63	Plaquetas basales	<0,001
MELD	0,04	Fibrinógeno basal	0,003
Hipertensión Portal	0,006	APTT basal	0,044
Hepatocarcinoma	0,30	IP basal	0,002

Las variables que componen el modelo multivariante asociado a la transfusión de plaquetas son: la natremia del donante, la natremia preoperatoria, la cuantificación plaquetar preoperatoria y el aPTT en la analítica preoperatoria (Tabla 15).

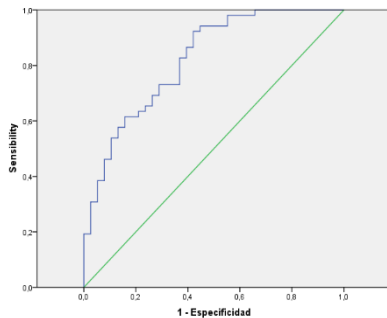
**Tabla 15. Análisis multivariante para la transfusión de plaquetas.**

	Sig	OR	IC 95% para OR		Curva ROC	IC 95% para curva ROC	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
<b>Transfusión UNIDADES PLAQUETAS</b>							
Natremia del donante (mmol/l)	0,024	1,11	1,01	1,21	0,86	0,78	0,93
Natremia preoperatoria (mmol/l)	0,015	0,82	0,69	0,96			
Plaquetas preoperatorias ( $10^3/\mu\text{l}$ )	0,001	0,96	0,93	0,98			
aPTT preoperatorio (s)	0,044	1,07	1,00	1,14			

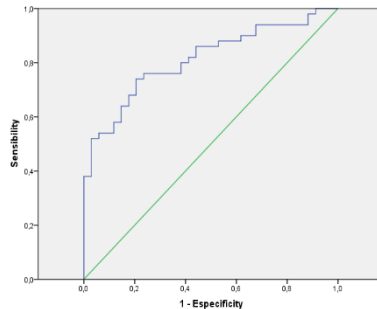
En la Figura 13 se muestran las curvas ROC de los diferentes modelos que indicarían el porcentaje de predicción. En el caso de la transfusión perioperatoria de cualquier hemoderivado, el modelo predice la transfusión un 87%. En todos los casos son superiores al 80%, siendo muy buenas predictoras.



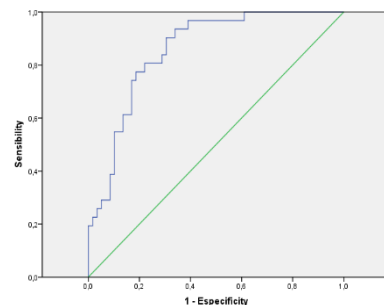
Transfusión perioperatoria CH, PFC o unidades de plaquetas  
CURVA ROC: 0.87(0.79-0.95)



Transfusión perioperatoria de CH  
Curva ROC: 0.82 (0.73-0.91)



Transfusión perioperatoria de PFC  
Curva ROC: 0.81 (0.72-0.90)



Transfusión perioperatoria de U. Plaquetas  
Curva ROC: 0.86 (0.78-0.93)

**Figura 13. Curvas ROC de las diferentes variables.**

En estos gráficos (Figura 14) se ve cómo van evolucionando los valores analíticos durante las diferentes fases del trasplante.

Es importante observar cómo la única variable que presenta una significación estadística cuando valoramos estar en el **grupo estudio** a lo largo de las diferentes fases del TH (Tratamiento\*tiempo < 0,0001) es el índice de protrombina. Es decir, esta variable tiene diferencias estadísticamente significativas en su evolución en las fases del TH entre los dos grupos estudiados, siendo los valores superiores en el grupo control. Probablemente esto sea debido a que en el grupo control se intentan optimizar los valores analíticos no traduciéndose esto en un mejor control de la coagulación como será discutido posteriormente.

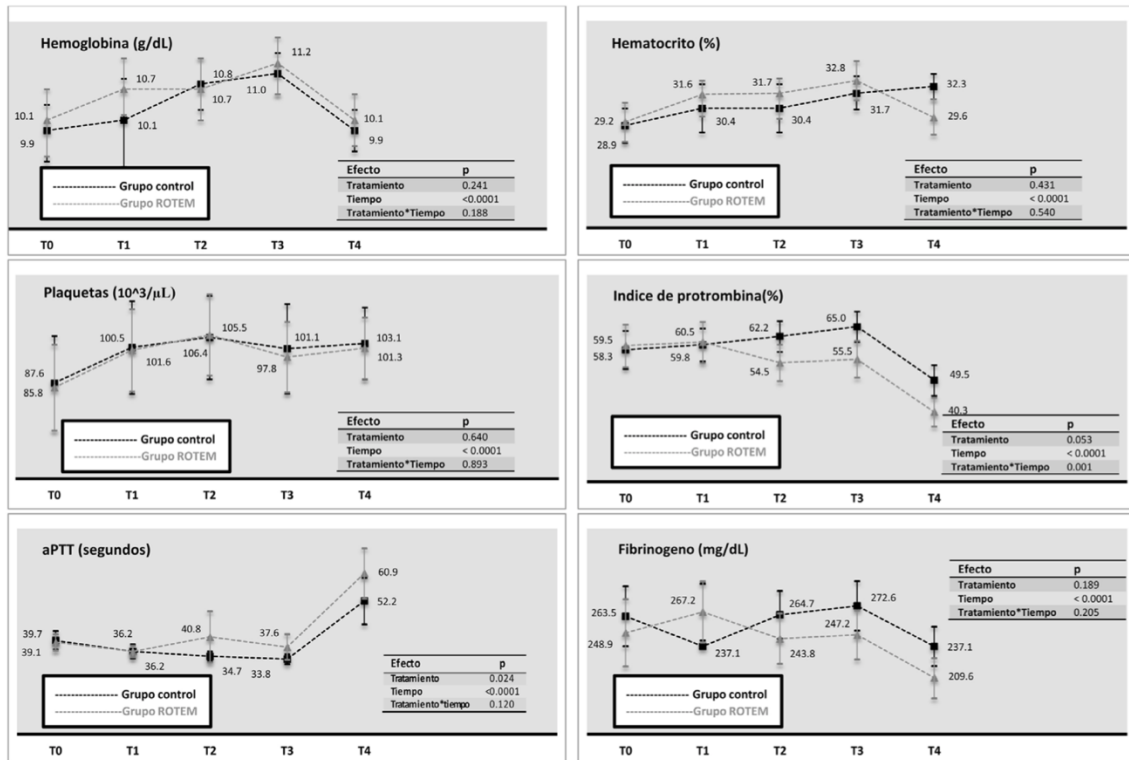


Figura 14. Tendencia intraoperatoria de los parámetros de laboratorio por grupos y en diferentes momentos del trasplante hepático.

T0: basal; T1: durante hepatectomía; T2: 10 min antes del clampaje; T3: 20 min después del clampaje; T4: 30 min después de la reperusión.

### 3.2.3. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES Y SUPERVIVENCIA

Respecto a las complicaciones, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de estas durante el periodo perioperatorio entre los dos grupos. En la Tabla 16 se muestran tanto las peri y postoperatorias, incluida la pérdida del injerto, así como los días de estancia en la unidad de críticos y los días de hospitalización total. En ninguna de las variables se han encontrado diferencias significativas entre los grupos, aunque parece existir una tendencia a más reintervenciones en el grupo estudio.

**Tabla 16. Complicaciones.**

	<b>Grupo control (n=46)</b>	<b>Grupo estudio (n=46)</b>	<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<i>Complicaciones perioperatorias y postoperatorias (durante el ingreso)</i>			
Trombosis	3	2	0,645
Coagulopatía (IP<40%)	1	3	0,753
Daño pulmonar aguda producido por transfusión (TRALI)	1	1	0,389
Insuficiencia renal aguda	16	20	0,138
Hemorragia	2	6	0,306
Shock hipovolémico	1	3	0,317
Shock cardiogénico	1	0	0,315
Reintervención	1	4	0,065
Reintervención por sangrado quirúrgico	1	2	
Reintervención por sangrado otra etiología	0	1	
Reintervención/colocación stent arterial	0	1	
Disfunción del injerto	1	1	0,987
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p
<i>Ingreso hospitalario</i>			
Estancia en la Unidad de Críticos	4,0 (3,0-5,5)	5,0(3,0-7,0)	0,183
Estancia en el Hospital	17(13,5-26,5)	18(14,0-24,0)	0,500
	<b>n</b>	<b>n</b>	<b>p</b>
<i>Pérdida del injerto</i>			
Pérdida del injerto	3	4	0,694
Hasta el día 7 postoperatorio	0	0	
Hasta el día 28 postoperatorio	0	0	
Supervivencia libre de la pérdida del injerto (años)*	4,9(4,6-5,1)	3,9(3,7-4,1)	0,981

\*media y rango intercuartílico.

Entre los objetivos secundarios, se encuentra establecer la supervivencia de los pacientes control y estudio al año, a los tres años y a los cinco años.

Para realizar el estudio de supervivencia se ha definido la fecha de comienzo de seguimiento como la fecha del TH y la fecha de finalización del mismo 1, 3 o 5 años después. Durante este período de tiempo, el seguimiento de los pacientes es individual, pudiendo ser que fallezca o que continúe con vida en la fecha de finalización del estudio, en ningún caso ha ocurrido que se haya perdido el contacto con él y se desconozca la situación.

Los pacientes que continúan con vida en la fecha de finalización del estudio se representan con lo que se denominan datos censurados.

El tiempo de supervivencia se define entonces como el transcurrido desde la fecha de comienzo del seguimiento hasta la fecha de último contacto con el paciente, bien por haber fallecido, bien por haber sido censurado.

Se ha realizado la estimación de las curvas de supervivencia con el método no paramétrico de Kaplan Meier.

#### Supervivencia a 1 año

En el primer año, la supervivencia de los pacientes del grupo control fue del 100%, mientras que en el grupo ROTEM fue del 89,13% (Tabla 17). La tabla de error de la supervivencia a 1 año, no se puede comparar porque en el grupo control sobreviven todos los pacientes.

**Tabla 17. Tabla cruzada de supervivencia 1 año.**

		supervivencia 1 año		Total
		NO	SI	
GRUPO	CONTROL	0	46	46
	ROTEM	5	41	46
Total		5	87	92

Supervivencia a 3 años

Analizando la supervivencia a 3 años, el grupo control tiene una supervivencia del 93,5 % y el grupo ROTEM, del 82,6% (Tabla 18).

**Tabla 18. Tabla cruzada de supervivencia a 3 años.**

GRUPO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
CONTROL	46	3	43	93,5%
ROTEM	46	8	38	82,6%
Global	92	11	81	88,0%

La estimación es el tiempo de supervivencia, que hemos establecido en este caso en meses. En el grupo control sería de 35,30 meses (34,51-36,09) y en el grupo ROTEM sería de 31,56 meses (28,56-34,56) (Tabla 19).

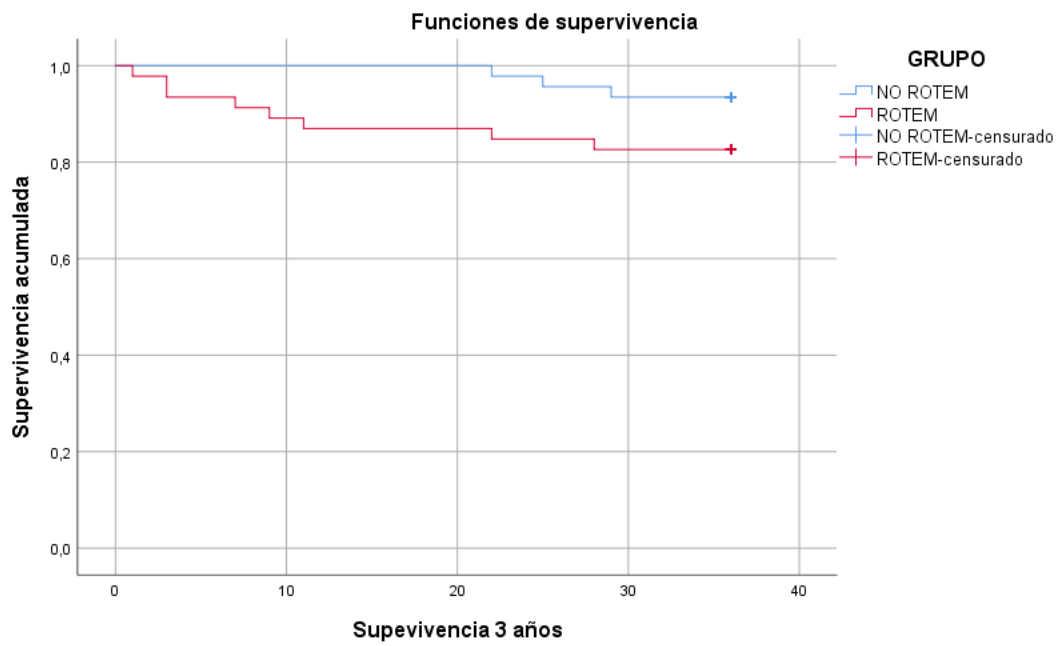
**Tabla 19. Estimación de supervivencia (meses) a 3 años.**

GRUPO	Estimación	Desv. Error	Media	
			Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
CONTROL	35,304	,403	34,514	36,094
ROTEM	31,565	1,530	28,566	34,564
Global	33,435	0,815	31,838	35,032

A pesar de que el tiempo de supervivencia estimado en los pacientes control parece mayor que en el grupo ROTEM (35,30 frente a 31,56), al realizar la prueba Log Rank o de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles del grupo (Tabla 20), se obtiene un p-valor no significativo ( $p = 0,96$ ), por tanto, aceptamos con un 95% de confianza la hipótesis de que no hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de supervivencia entre los diferentes grupos. Se puede ver lo anterior representado en la curva de supervivencia Kaplan Meier (Figura 15).

**Tabla 20. Prueba Log Rank de supervivencia a 3 años.**

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,77	1	.096



**Figura 15. Curva de supervivencia Kaplan Meier- 3 años.**



Supervivencia a 5 años

Cuando analizamos la supervivencia a 5 años, el porcentaje de supervivientes en el grupo control es del 87%, mientras que en el grupo ROTEM es del 78,3% (Tabla 21)

**Tabla 21. Tabla cruzada de supervivencia a 5 años**

GRUPO	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
CONTROL	46	6	40	87,0%
ROTEM	46	10	36	78,3%
Global	92	16	76	82,6%

Al analizar el tiempo de supervivencia, en el grupo control sería de 56,69 meses (54-59,38) y en el grupo ROTEM sería de 50,71 (45,18-56,25) (Tabla 22).

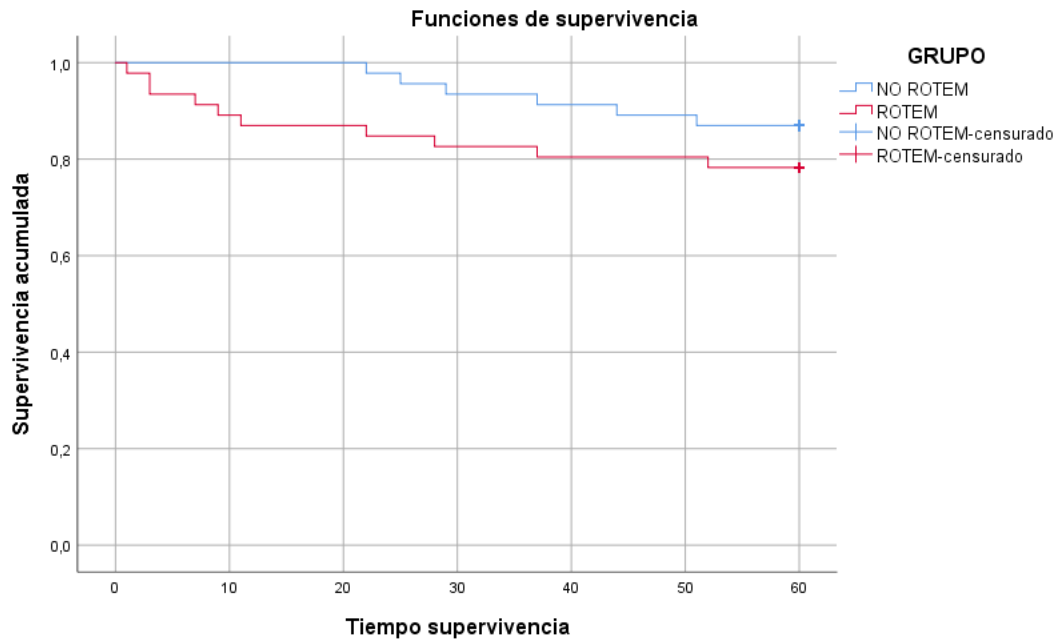
**Tabla 22. Estimación de supervivencia (meses) a 5 años.**

GRUPO	Media			
	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
NO ROTEM	56,696	1,374	54,003	59,388
ROTEM	50,717	2,825	45,180	56,254
Global	53,707	1,601	50,568	56,845

Como ha ocurrido en el análisis de la supervivencia a tres años, a pesar de que parece mayor en el grupo ROTEM, al hacer la comparación con la prueba Log Rank, se obtiene un p-valor no significativo ( $p=0,23$ ), por lo tanto, no hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de supervivencia entre los dos grupos (Tabla 23). Esto se encuentra representado en la curva de supervivencia de Kaplan Meier (Figura 16).

**Tabla 23. Prueba Log Rank de supervivencia 5 años.**

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,439	1	,230



**Figura 16. Curva de supervivencia Kaplan Meier- 5 años.**

### 3.2.4. ESTUDIO DE PARÁMETROS VISCOELÁSTICOS

Uno de los objetivos secundarios de esta tesis doctoral en el contexto del trasplante hepático es evaluar la correlación existente de los parámetros precoces ROTEM (A10) con la MCF tanto del exTEM como del fibTEM de cara a su utilidad en la toma de decisiones tempranas ante un sangrado.

Para ello inicialmente se hizo un análisis descriptivo de los parámetros que presentaban nuestras muestras y posteriormente un análisis de correlación entre el parámetro precoz A10 y el MCF.

#### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Primeramente se realiza un análisis descriptivo y gráfico de las principales variables del ROTEM a estudio. Se incluye también la prueba de normalidad de las variables cuantitativas para comprobar si se verifica la hipótesis de normalidad necesaria para que el resultado de algunos análisis (paramétricos) sea fiable o si por el contrario, si la muestra no tiene una distribución normal debemos aplicar test no paramétricos para su análisis. El objetivo del análisis de normalidad es elegir el test analítico más fiable que utilizaremos posteriormente según las características de cada muestra.

Al ser el número de datos mayor de 50 (se ha considerado los test recogidos en todas las fases en los 46 casos) consideraremos para la prueba de normalidad el estadístico de Kolmogórov-Smirnov. Cuando el p-valor de la prueba de normalidad sale significativo ( $p < 0,05$ ) podemos aceptar la hipótesis de que la variable no tiene distribución normal. En cambio, si el p-valor sale no significativo ( $p > 0,05$ ) aceptaríamos la hipótesis de que la variable sí tiene distribución normal.

#### \*PARÁMETRO ROTEM. A10 exTEM

En la Tabla 24 podemos ver el análisis descriptivo del A10 exTEM, donde puede apreciarse como la media de este parámetro en las muestras es de 41,14; IC (intervalo de confianza) (40,03-42,25), y en la Tabla 25 vemos la  $p > 0,05$ , con lo cual este parámetro parece que tiene una distribución normal.

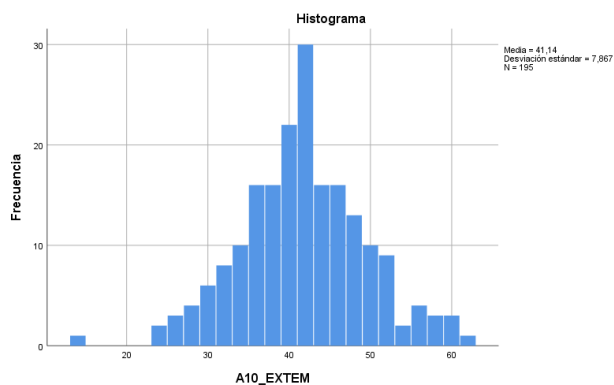
Así mismo, se puede ver la representación del parámetro A10 exTEM en un histograma (Figura 17).

**Tabla 24. Análisis descriptivo del parámetro A10 exTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
<b>A10 exTEM</b>	Media	41,14	,563	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	40,03	
		Límite superior	42,25	
	Mediana	41,00		
	Mínimo	14		
	Máximo	62		
	Rango	48		
	Rango intercuartil	10		

**Tabla 25. Prueba de normalidad del parámetro A10 exTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
A10 exTEM	,063	195	,056



**Figura 17. Histograma parámetro A10 exTEM.**

**\*PARÁMETRO ROTEM. MCF exTEM**

Respecto al parámetro MCF exTEM, en la Tabla 26 vemos su análisis descriptivo, donde en este caso, como corresponde, la media es superior 50,01 (48,89-51,12). En la Tabla 27 vemos como, en este caso, la distribución es NO normal ( $p < 0,05$ ).

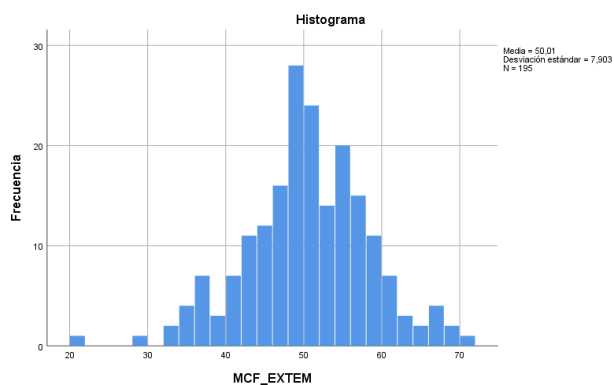
**Tabla 26. Análisis descriptivo del parámetro MCF exTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
MCF exTEM	Media	50,01	,566	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	48,89	
		Límite superior	51,12	
	Mediana	50,00		
	Mínimo	21		
	Máximo	71		
	Rango	50		
	Rango intercuartil	9		

**Tabla 27. Prueba de normalidad del parámetro MCF exTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
MCF exTEM	,072	195	,016

Así mismo, se ve representado el parámetro MCF exTEM en un histograma (Figura 18).



**Figura 18. Histograma del parámetro MCF exTEM.**

**\*PARÁMETRO ROTEM. A10 fibTEM**

Podemos ver el análisis descriptivo del A10 fibTEM en la tabla 28. En este caso, la media es de 9,8 (9,26-10,33). Como vemos en la tabla 29, su distribución es NO normal ( $p < 0,05$ ).

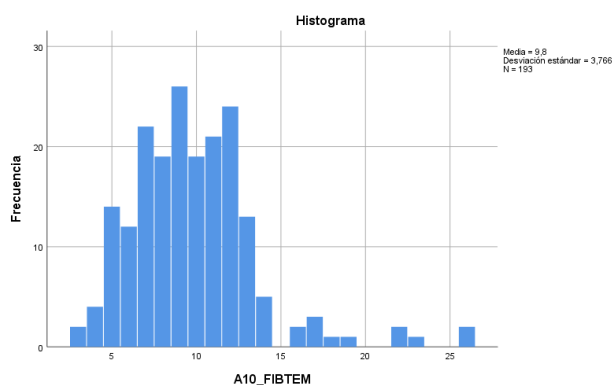
**Tabla 28. Análisis descriptivo del parámetro A10 fibTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
A10 FIBTEM	Media	9,80	,271	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	9,26	
		Límite superior	10,33	
	Mediana	9,00		
	Mínimo	3		
	Máximo	26		
	Rango	23		
	Rango intercuartil	5		

**Tabla 29. Prueba de normalidad del parámetro A10 fibTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
A10_FIBTEM	,124	193	,000

En las Figura 19 podemos ver el histograma del A10 fibTEM.



**Figura 19. Histograma A10 fibTEM.**

**\*PARÁMETRO ROTEM. MCF fibTEM**

Respecto al MCF fibTEM, en la tabla 30 se aprecia su análisis descriptivo, donde presenta una media de 10,61 (10,02-11,29). En la tabla 31 se muestra de nuevo una distribución NO normal.

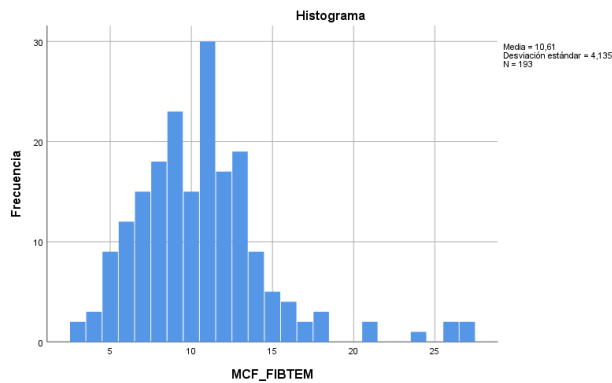
**Tabla 30. Análisis descriptivo del parámetro MCF fibTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
MCF FIBTEM	Media	10,61	,298	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10,02	
		Límite superior	11,19	
	Mediana	10,00		
	Mínimo	3		
	Máximo	27		
	Rango	24		
	Rango intercuartil	5		

**Tabla 31. Prueba de normalidad para el parámetro MCF fibTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
MCF FIBTEM	,126	193	,000

Como en los otros parámetros, vemos representado el histograma del MCF fibTEM (Figura 20).



**Figura 20 . Histograma parámetro MCF fibTEM.**

Continuando con el análisis descriptivo de las muestras, y con la intención de elaborar los siguientes objetivos de esta tesis: evaluar la correlación de los parámetros de tromboelastometría del exTEM (MCF y A10) con las plaquetas y por otro lado, los del fibTEM (MCF y A 10) con la concentración de fibrinógeno, se ha realizado un análisis descriptivo de los parámetros de la analítica convencional: las plaquetas y la concentración de fibrinógeno.

**\*PARÁMETRO ANALÍTICA CONVENCIONAL. PLAQUETAS**

En el análisis descriptivo de las plaquetas, como podemos ver en la Tabla 32, su media es de 92.380/ $\mu$ l (86.900-97.860).

**Tabla 32. Análisis descriptivo de las plaquetas.**

		Estadístico	Desv. Error	
PLAQUETAS (U/ $\mu$ l)	Media	92.380	2.776	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	86.900	
		Límite superior	97.860	
	Mediana	87.000		
	Mínimo	21.000		
	Máximo	278.000		
	Rango	257.000		
	Rango intercuartil	45.000		

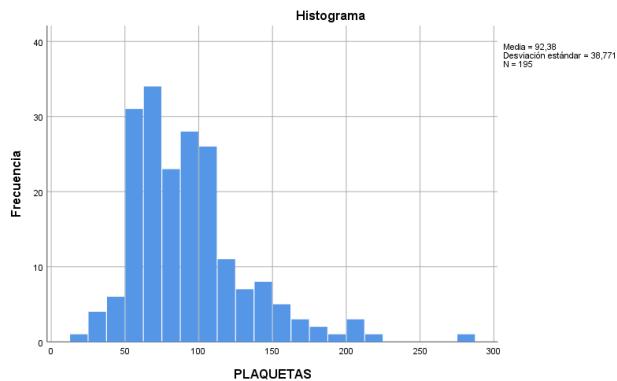
En la Tabla 33 se muestra que las plaquetas tienen una distribución NO normal.

**Tabla 33. Prueba de normalidad para las plaquetas.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
PLAQUETAS	,102	195	,000



Se representa la distribución de la muestra de plaquetas mediante el histograma (Figura 21).



**Figura 21. Histograma de las plaquetas.**

**\*PARÁMETRO ANALÍTICA CONVENCIONAL. FIBRINÓGENO**

Respecto a otro parámetro analítico, el fibrinógeno, en la Tabla 34 podemos observar una media de 226 mg/dl (216,22-237,49), con una prueba de normalidad en la Tabla 35, donde muestra que tiene una distribución NO normal.

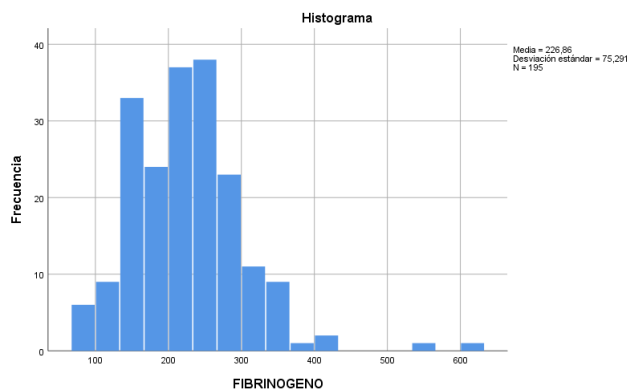
**Tabla 34. Análisis descriptivo del fibrinógeno.**

		Estadístico	Desv. Error	
FIBRINOGENO (mg/dl)	Media	226,86	5,392	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	216,22	
		Límite superior	237,49	
	Mediana	225,00		
	Mínimo	69		
	Máximo	622		
	Rango	553		
	Rango intercuartil	97		

**Tabla 35. Prueba de normalidad para el fibrinógeno.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
FIBRINOGENO	,066	195	,036

Podemos ver el histograma para el fibrinógeno en la Figura 22.



**Figura 22. Histograma del fibrinógeno.**

## ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

Tras realizar un análisis descriptivo de las diferentes variables, y determinar la normalidad o no de las diferentes muestras, es necesario evaluar el grado de asociación existente entre ellas. Para ello se requiere un análisis de correlación.

Para realizar este análisis, cuando ambas variables tienen una distribución normal utilizaremos la medida de correlación de Pearson. Sin embargo, cuando alguna de ellas no tenga una distribución normal, se utilizará la medida de la correlación de Spearman.

En la Tabla 36 podemos ver las correlaciones entre todas las variables que hemos descrito anteriormente; posteriormente veremos el estudio de las correlaciones que nos interesan en este estudio.

**Tabla 36. Correlación entre las diferentes variables.**

Rho de Spearman		PLAQUETAS	FIBRINOGENO	A10 EXTEM	MCF EXTEM	A10 FIBTEM	MCF FIBTEM
PLAQUETAS	Coefficiente de correlación			,534**	,486**		
	Sig. (bilateral)			,000	,000		
	N			195	195		
FIBRINOGENO	Coefficiente de correlación			,479**	,458**	,552**	,531**
	Sig. (bilateral)			,000	,000	,000	,000
	N			195	195	193	193
A10 exTEM	Coefficiente de correlación	,534**	,479**		,958**		
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000		
	N	195	195		195		
MCF exTEM	Coefficiente de correlación	,486**	,458**	,958**		,586**	,583**
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000
	N	195	195	195		193	193
A10 fibTEM	Coefficiente de correlación	,183*	,552**	,587**	,586**		,978**
	Sig. (bilateral)	,011	,000	,000	,000		,000
	N	193	193	193	193		193
MCF_FIBTEM	Coefficiente de correlación	,190**	,531**	,573**	,583**	,978**	
	Sig. (bilateral)	,008	,000	,000	,000	,000	
	N	193	193	193	193	193	

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Cuando el coeficiente de correlación ( $r$ ) es positivo, la correlación entre las variables es positiva o directa (cuando una variable aumenta la otra también). Además, cuanto más cerca esté de 1, más fuerte es la correlación, y cuanto más cerca de 0, la correlación será menor (Figura 12).

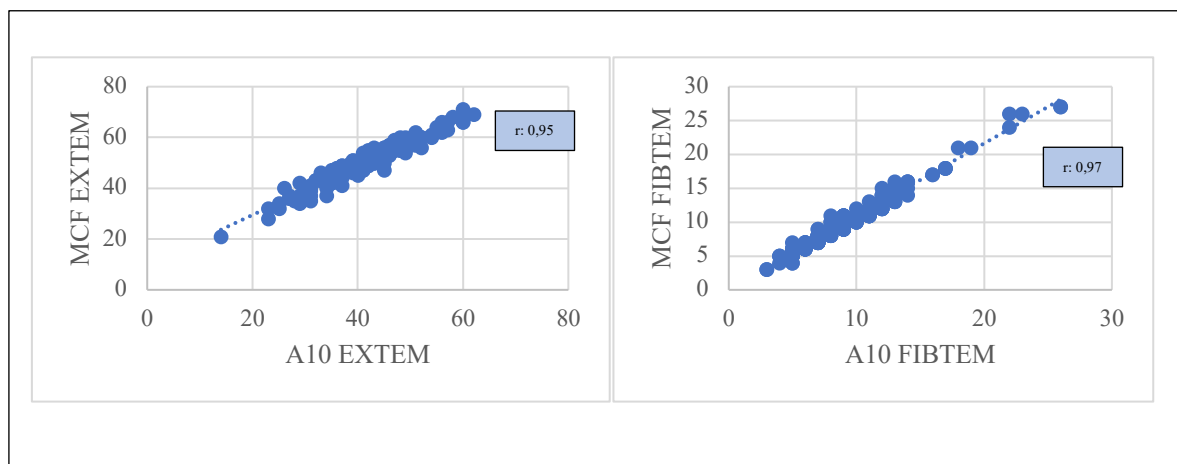
Uno de los objetivos secundarios de esta Tesis Doctoral consistía en evaluar como los parámetros precoces, tanto del exTEM como del fibTEM (A10), se correlacionaban con la MFC del exTEM y del fibTEM, respectivamente.

Este dato lo observamos en la Tabla 37, donde el A10 exTEM presenta una correlación muy alta ( $r=0,95$ ) con el MCF exTEM. Y el A10 fibTEM tiene una correlación muy alta ( $r=0,97$ ) con MCF fibTEM. Para este análisis se ha utilizado el estadístico Rho de Spearman dado que en el análisis todos tienen una distribución no normal, excepto el A10 exTEM. Estos resultados tendrían gran valor en la práctica clínica ya que dada la alta correlación existente entre los parámetros precoces (A10 exTEM y A10 fibTEM) con la máxima firmeza del coágulo (MCF exTEM y fibTEM respectivamente) estos podrían ser utilizados para guiar la terapia transfusional y así realizar una reposición de hemoderivados precozmente.

**Tabla 37. Correlación parámetros precoces con MCF.**

Rho de Spearman		MCF EXTEM	MCF FIBTEM
<b>A10 EXTEM</b>	Coefficiente de correlación	<b>0,958</b>	
	Sig. (bilateral)	0,000	
	N	195	
<b>A10 FIBTEM</b>	Coefficiente de correlación		<b>0,978</b>
	Sig. (bilateral)		0,000
	N		193

En la Figura 23 se observan los diagramas de dispersión tanto del A10-MCF exTEM como del A10-MCF fibTEM.



**Figura 23. Diagramas de dispersión entre los parámetros: A10 exTEM y MCF exTEM/ A10 fibTEM y MCF fibTEM.**

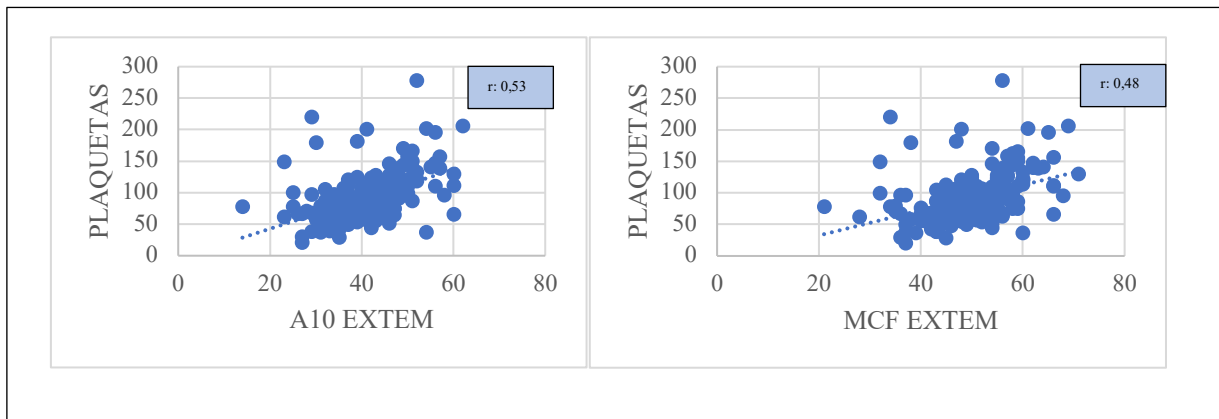
Por otro lado, se ha analizado la correlación entre parámetros del ROTEM con el número de plaquetas y la concentración del fibrinógeno.

Primeramente, en la Tabla 38, podemos ver la correlación entre los parámetros del exTEM (A10 y MCF) con el número de plaquetas. Ambos parámetros muestran una correlación moderada;  $r = 0,53$  y  $r = 0,48$  respectivamente.

**Tabla 38. Correlación parámetros exTEM con las plaquetas.**

Rho de Spearman		PLAQUETAS
<b>A10 EXTEM</b>	Coefficiente de correlación	<b>0,534</b>
	Sig. (bilateral)	0,000
	N	195
<b>MCF EXTEM</b>	Coefficiente de correlación	<b>0,486</b>
	Sig. (bilateral)	0,000
	N	195

En la Figura 24 podemos observar los diagramas de dispersión de los dos parámetros exTEM con las plaquetas.

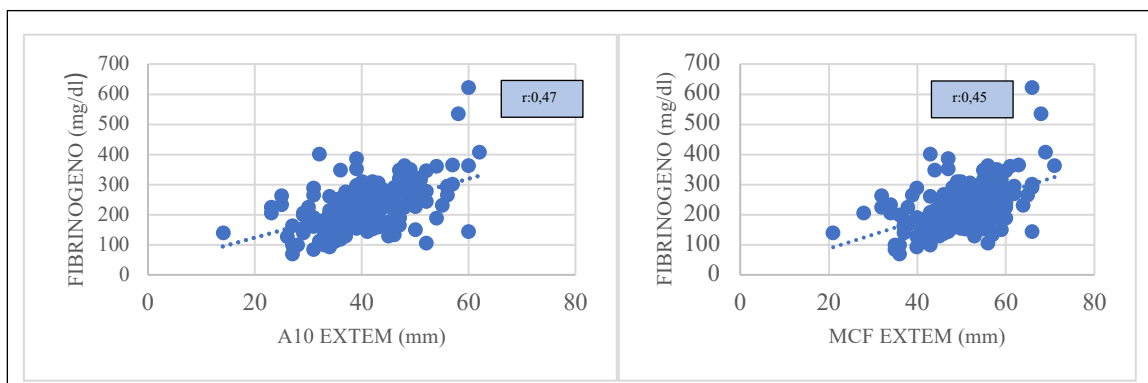


**Figura 24.** Diagramas de dispersión entre los parámetros A10 exTEM y MCF exTEM con las plaquetas.

Así mismo, vemos como la correlación de los parámetros exTEM con el fibrinógeno muestran una correlación moderada, aunque menor que la encontrada entre los parámetros exTEM y las plaquetas. Tabla 39 y Figura 25.

**Tabla 39.** Correlación parámetros exTEM con la concentración de fibrinógeno.

Rho de Spearman		FIBRINÓGENO
<b>A10 EXTEM</b>	Coefficiente de correlación	<b>0,47</b>
	Sig. (bilateral)	0,000
	N	195
<b>MCF EXTEM</b>	Coefficiente de correlación	<b>0,45</b>
	Sig. (bilateral)	0,000
	N	195



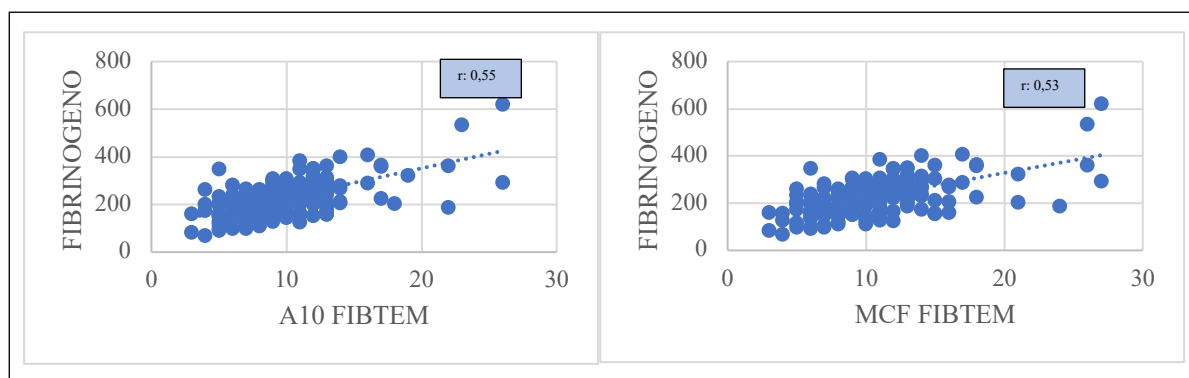
**Figura 25.** Diagrama de dispersión entre los parámetros A10 exTEM y MCF exTEM con el fibrinógeno.

Respecto al fibrinógeno, se puede observar que la asociación con los parámetros del fibTEM es mayor que con los del exTEM (Tabla 40), aunque la correlación encontrada sigue siendo moderada.

**Tabla 40. Correlación de parámetros fibTEM con la concentración de fibrinógeno.**

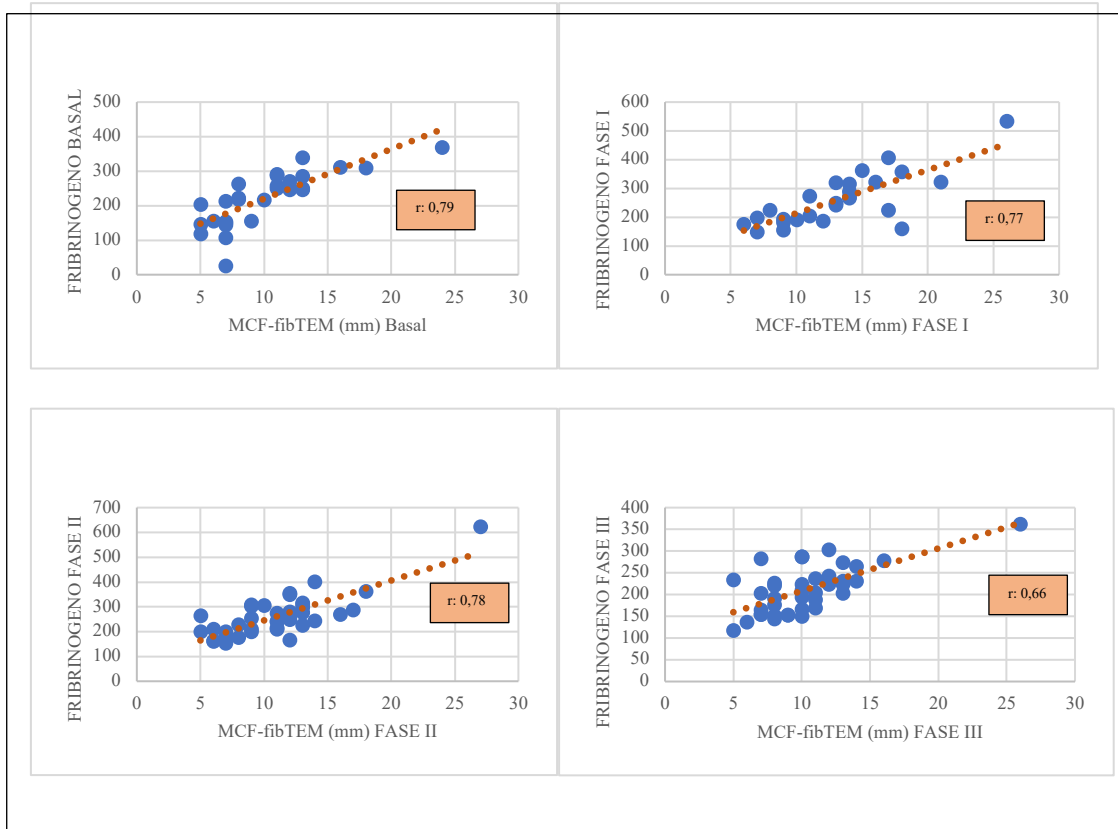
Rho de Spearman		FIBRINÓGENO
<b>A10 FIBTEM</b>	Coefficiente de correlación	<b>0,552</b>
	Sig. (bilateral)	0,000
	N	193
<b>MCF FIBTEM</b>	Coefficiente de correlación	<b>0,531</b>
	Sig. (bilateral)	0,000
	N	193

En la Figura 26, vemos los diagramas de dispersión de estos parámetros fibTEM con la concentración de fibrinógeno.



**Figura 26. Diagramas de dispersión entre los parámetros fibTEM con el fibrinógeno.**

Se realiza un análisis de la correlación entre el fibrinógeno y los valores del MCF fibTEM en las diferentes fases del TH, pudiéndose observar cómo en la fase III (tras el desclampaje del nuevo órgano), la correlación existente entre ambos disminuye (Figura 27).



**Figura 27. Correlaciones entre los parámetros MCF fibTEM con el fibrinogeno en las diferentes fases del TH.**



## ANÁLISIS DE REGRESIÓN

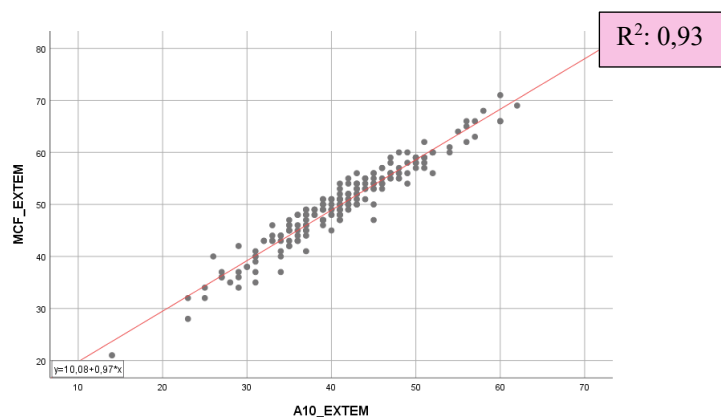
Otro de los objetivos de esta Tesis Doctoral consistía en valorar la capacidad de predicción de los valores precoces del test viscoelástico (A10 exTEM y A10 fibTEM) frente a los valores establecidos del MCF exTEM y MCF fibTEM, y así valorar si pudiesen ser válidos para guiar la terapia transfusional.

Este estudio se ha realizado mediante un análisis de regresión, que muestra cuán buena es una variable para predecir otra.

Se analiza primeramente la regresión de los parámetros precoces del ROTEM en el exTEM. El objetivo es saber si la variable A10 del exTEM es idónea para predecir el MCF del exTEM.

### \*MODELO DE REGRESIÓN DE A10 exTEM Y MCF exTEM

En la Figura 28 se muestra la gráfica de regresión lineal A10 exTEM/MCF exTEM



**Figura 28.** Gráfica de regresión lineal A10 exTEM/MCF exTEM.

Esta gráfica de regresión lineal presenta un coeficiente de determinación  $R^2=0,93$ .

De la gráfica anterior, se deriva la ecuación que nos permite calcular cual sería el parámetro precoz para un determinado MCF, que podríamos utilizar como punto de corte. Vemos por la significación ( $p<0,005$ ) que el modelo es un buen predictor. Tabla 41.

**Tabla 41. Tabla de coeficientes para A10 y MCF exTEM y su ecuación.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	10,079	,783	0,000
A10 exTEM	,970	,019	0,000
Ecuación	y: 10,08 + 0,97x. MCF exTEM : 10,08 + 0,97* A10 exTEM.		

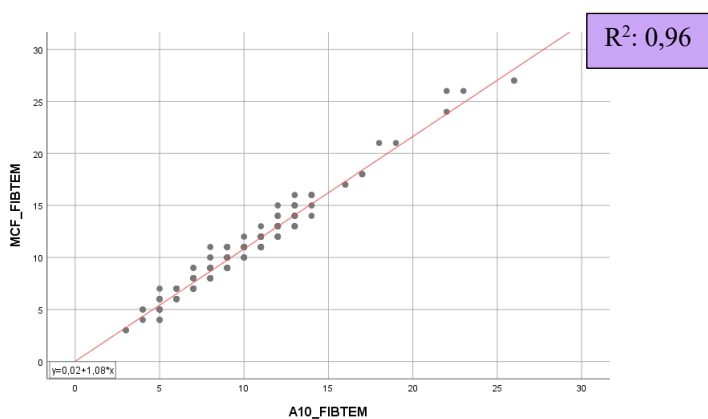
Teniendo en cuenta la ecuación anterior (**MCF exTEM : 10,08 + 0,97\*A10 exTEM**), lo interesante sería definir los valores precoces (A10 exTEM) que corresponderían a un valor determinado de MCF exTEM; es decir, el valor del A10 que predeciría el valor de MCF que nos interesa, y así utilizarlo como parámetro precoz. Tabla 42 (A10 exTEM: (MCF exTEM - 10,08) / 0,97).

**Tabla 42. Predicción de valores precoces del exTEM.**

MCF EXTEM	A10 EXTEM
45	36
40	30,8 (31)
35	25,6 (26)

**\*MODELO DE REGRESIÓN DE A10 fibTEM Y MCF fibTEM**

En la Figura 29 se muestra la gráfica de regresión lineal A10 fibTEM/MCF fibTEM.



**Figura 29. Regresión lineal A10 fibTEM/MCF fibTEM.**

En este caso el coeficiente de determinación es de 0,96. Por el grado de significación estadística ( $p < 0,05$ ) consideramos que el modelo es buen predictor.

De la gráfica anterior, se deriva la ecuación que nos permite calcular el MCF a partir del parámetro precoz o a la inversa. Tabla 43.

**Tabla 43. Tabla de coeficientes para A10 y MCF fibTEM y su ecuación.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	,022	,149	0,882
A10 fibTEM	1,080	,014	0,000
Ecuación	<b>y: 0,02 + 1,08 x.</b> <b>MCF fibTEM: 0,02 + 1,08 *A10 fibTEM.</b>		

Teniendo en cuenta la ecuación anterior (**MCF fibTEM : 0,02 + 1,08\* A10 fibTEM**), definimos de nuevo los valores de A10 fibTEM, que corresponderían a un valor determinado de MCF fibTEM que nos interesa conocer. Nuestro valor de A10 fibTEM predeciría el valor MCF que hemos establecido (A10 fibTEM:  $(\text{MCF fibTEM} - 0,02) / 1,08$ ). Tabla 44.

**Tabla 44. Predicción de valores precoces del fibTEM.**

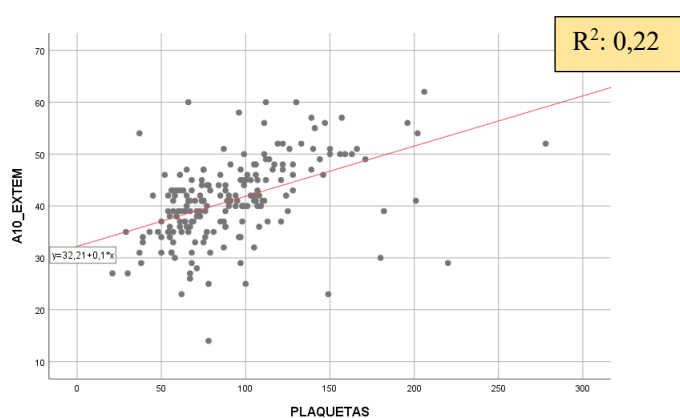
MCF FIBTEM	A10 FIBTEM
11	10,16 (10)
8	7,98 (8)
4	3,9 (4)

**\*MODELO DE REGRESIÓN PARÁMETROS EXTEM y PLAQUETAS**

El último objetivo de esta tesis doctoral es establecer puntos de corte para poder predecir la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia de cara a su posterior utilidad clínica.

Para ello, se ha realizado un análisis de regresión lineal plaquetas y fibrinógeno con parámetros exTEM, donde se presenta primero como variable que conocemos (x) las plaquetas, y como variables dependientes (y): A10 exTEM y MCF exTEM.

En la Figura 30 vemos el análisis de regresión lineal plaquetas/A10 exTEM.



**Fig. 30. Regresión lineal plaquetas/A10 exTEM.**

Vemos en la Tabla 45 como el modelo es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), sería un modelo con buena capacidad de predicción, sin embargo, el coeficiente de determinación es bajo, es decir, habría valores que se alejarían de la recta de regresión que podrían no valorarse correctamente. De esta misma tabla se obtendría la ecuación del modelo.

**Tabla 45. Coeficientes para plaquetas y A10 exTEM.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	32,214	1,286	0,000
PLAQUETAS	0,097	0,013	0,000
Ecuación	<b>y: 32,21 + 0,09 x.</b> <b>A10 exTEM: 32,21 + 0,09 *plaquetas.</b>		

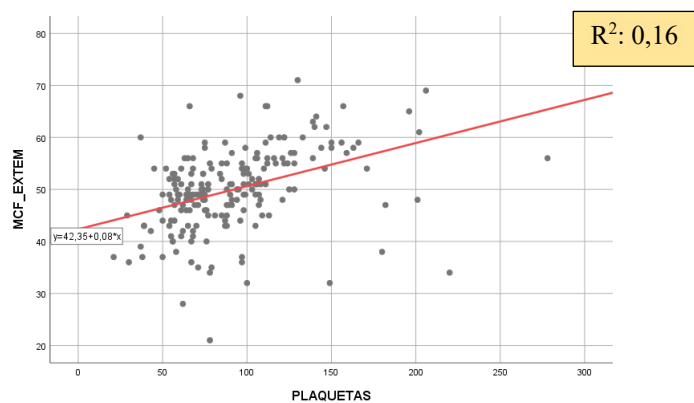
Podríamos calcular los valores A10 exTEM que corresponderían a determinado número de plaquetas. Tabla 46.

**Tabla 46. Valores del A10 exTEM predictores de trombocitopenia.**

PLAQUETAS(*10 <sup>3</sup> /μl)	A10 EXTEM
30	34,91 (35)
50	36,71 (37)
100	41,21 (41)

Si realizamos el modelo de regresión de plaquetas y MCF exTEM, consideramos la variable independiente (x): plaquetas, y la variable dependiente (y): A10 exTEM.

Vemos en la Figura 31 la regresión lineal plaquetas/MCF exTEM.



**Fig. 31. Regresión lineal plaquetas/MCF exTEM.**

Según la tabla de coeficientes para plaquetas y MCF exTEM (Tabla 47):

**Tabla 47. Coeficiente para plaquetas y MCF exTEM.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	42,349	1,342	0,000
PLAQUETAS	0,083	0,013	0,000
Ecuación	y: 42,35 + 0,08 x. MCF exTEM: 42,35 + 0,08 *plaquetas.		

Basándonos en la ecuación del modelo (Tabla 47), podríamos calcular los valores de MCF exTEM que corresponderían a determinado número de plaquetas (Tabla 48).

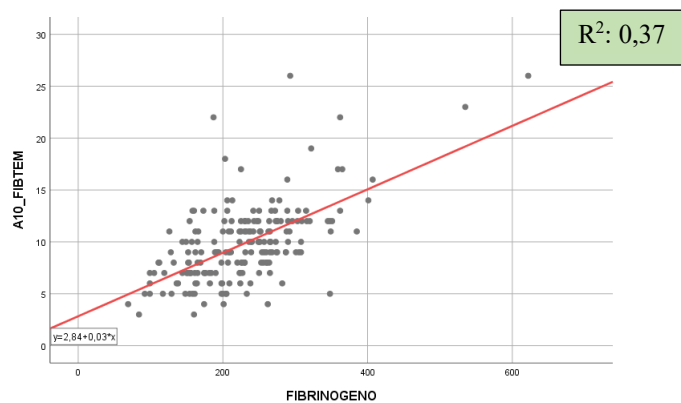
**Tabla 48. Valores del MCF exTEM predictores de trombocitopenia.**

<b>PLAQUETAS(*10<sup>3</sup>/μl)</b>	<b>MCF EXTEM</b>
30	44,75 (45)
50	46,35 (46)
100	50,35 (50)

**\*MODELO DE REGRESIÓN PARÁMETROS FIBTEM Y FIBRINÓGENO.**

De la misma manera, se establecen los puntos de corte del A10 fibTEM y el MCF fibTEM que nos determinarían la hipofibrinogenemia.

Se establece como variable entradas (x) el fibrinógeno, y variable dependiente (y) los parámetros del fibTEM. Vemos en la Figura 32 la regresión lineal fibrinógeno/A10 fibTEM.



**Fig. 32. Regresión lineal fibrinógeno /A10 fibTEM.**

En este caso, el coeficiente de determinación es de 0,37. Mejor que en el caso del exTEM.

Según la tabla de coeficientes para la concentración de fibrinógeno y A10 fibTEM (Tabla 49), el modelo es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), siendo buen predictor.

**Tabla 49. Coeficiente para fibrinógeno y A10 fibTEM.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	2,836	0,689	0,000
FIBRINÓGENO	0,031	0,003	0,000
Ecuación	<b>y: 2,84 + 0,03 x.</b> <b>A10 fibTEM: 2,84 + 0,03 *fibrinógeno.</b>		

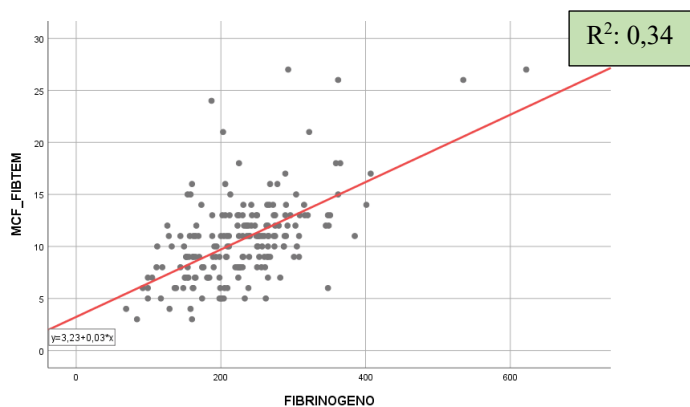
Basándonos en la ecuación previa:

Como observamos en la Tabla 50, se calcula los valores A10 fibTEM que corresponderían a determinada concentración de fibrinógeno.

**Tabla 50. Valores del A10 fibTEM predictores de hipofibrinogenemia.**

FIBRINÓGENO (mg/dl)	A10 FIBTEM
100	5,84 (6)
150	7,34(7)

Para calcular los valores predictores del MCF fibtem, tenemos en cuenta como variable dependiente (y) el MCF fibtem. Podemos observar en este caso en la Figura 33 la regresión lineal fibrinógeno/MCF fibTEM.



**Fig. 33. Regresión lineal fibrinógeno /MCF fibTEM.**

En este caso, se muestra un coeficiente de determinación de 0,34.

Según la tabla de cocientes para la concentración de fibrinógeno y MCF fibTEM (Tabla 51), la ecuación sería:

**Tabla 51. Coeficiente para fibrinógeno y MCF fibTEM.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	3,230	0,771	0,000
FIBRINÓGENO	0,032	0,003	0,000
Ecuación	<b>y: 3,23 + 0,03 x.</b> <b>MCF fibTEM: 3,23 + 0,03 *fibrinógeno.</b>		



Se calculan según esta ecuación los valores MCF fibtem que corresponderían a determinada concentración de fibrinógeno. Tabla 52.

**Tabla 52. Valores del MCF fibTEM predictores de hipofibrinogenemia.**

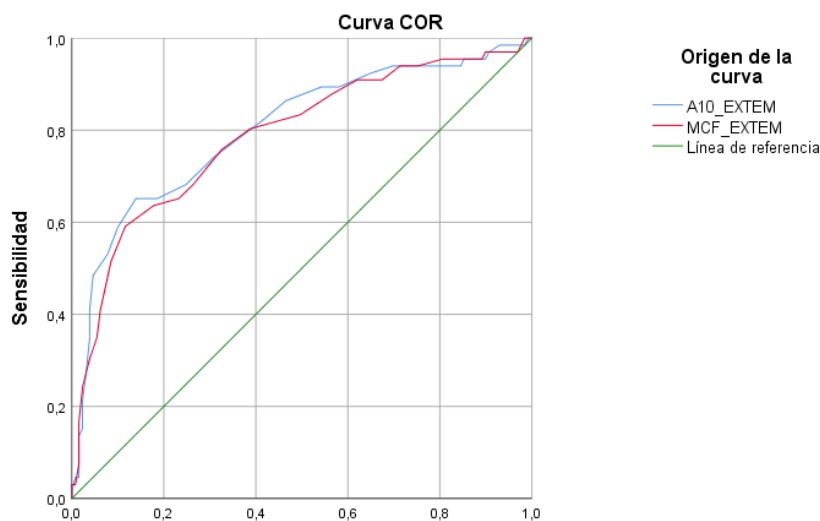
<b>FIBRINÓGENO (mg/dl)</b>	<b>MCF FIBTEM</b>
100	6,23(6)
150	7,73(8)

## CURVAS ROC

Atendiendo a uno de los objetivos del estudio, la evaluación de cómo los parámetros de la tromboelastometría predicen la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia, e intentar establecer unos puntos de corte, se realizan unas curvas ROC.

Para establecer la capacidad del ROTEM para determinar la trombocitopenia, se han establecido dos puntos de corte, uno en 100.000 plaquetas/ $\mu$ l y otro en 50.000 plaquetas/ $\mu$ l.

Se ha calculado la curva ROC en el punto de corte de **100.000 plaquetas/ $\mu$ l**, así conoceremos el rendimiento de esta prueba para la valoración de este punto de corte, Figura 34. En la Tabla 53 queda representado el análisis del área bajo la curva de ambos valores de la tromboelastometría.



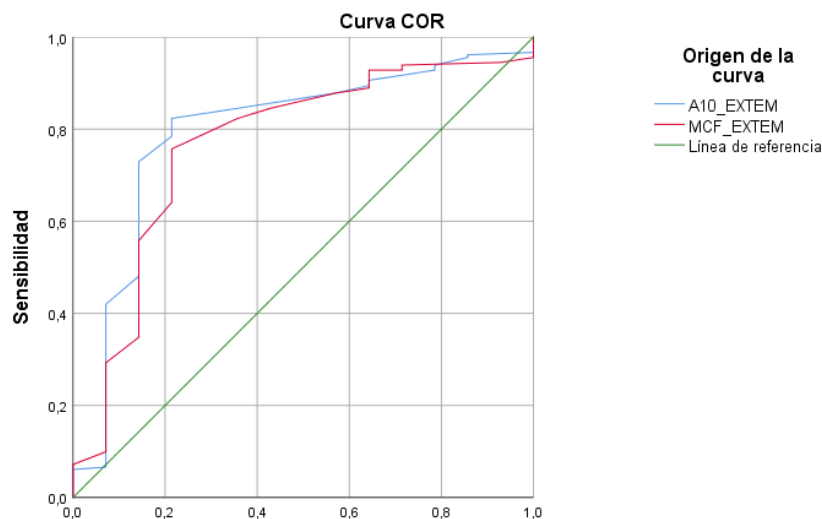
**Fig.34. Curva ROC parámetros exTEM para trombocitopenia < 100.000/ $\mu$ l.**

**Tabla 53. Valores del área bajo la curva del A10 exTEM y MCF exTEM en el caso de la trombocitopenia por debajo de 100.000 plaquetas/ $\mu$ l.**

Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva				
	Área	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
A10_EXTEM	,801	,035	,000	,732	,871
MCF_EXTEM	,786	,036	,000	,715	,857

El área bajo la curva (AUC), en el caso del A10 exTEM (0,801), es mayor que el área bajo la curva del MCF exTEM (0,786), por lo que parece que el **A10 exTEM discrimina algo mejor que el MCF exTEM la trombocitopenia cuando hablamos de un punto de corte de 100.000 pla/ $\mu$ l.**

Se ha realizado también las curvas ROC en el caso de determinación de trombocitopenia con valores inferiores a **50.000 pla/ $\mu$ l** (Figura 35). Así mismo, en la Tabla 54 queda representado el análisis del área bajo la curva de ambos valores de la tromboelastometría.



**Fig.35. Curva ROC parámetros exTEM para trombocitopenia < 50.000/ $\mu$ l.**

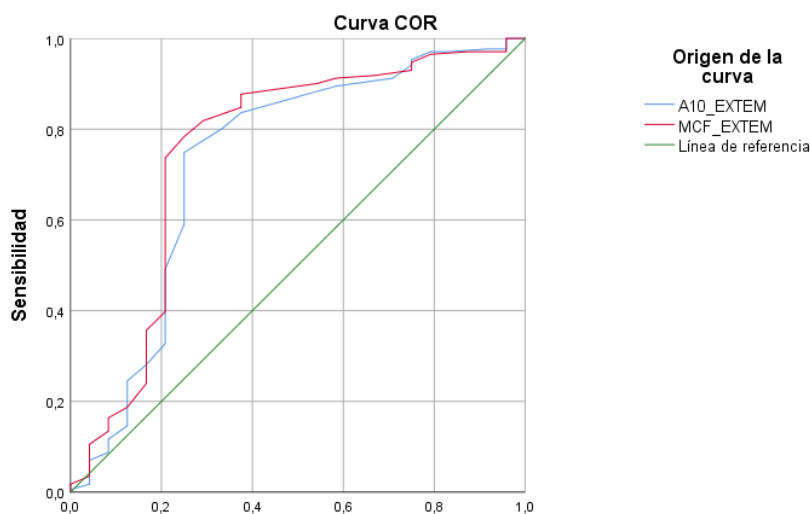
**Tabla 54. Valores del área bajo la curva del A10 exTEM y MCF exTEM en el caso de la trombocitopenia por debajo de 50.000 plaquetas/ $\mu$ l.**

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
A10_EXTEM	,794	,066	,000	,665	,924
MCF_EXTEM	,767	,070	,001	,630	,903

Así, el área bajo la curva (AUC) en el caso del A10 exTEM (0,794) es mayor que el área bajo la curva del MCF exTEM (0,767), por lo que parece que también aquí el **A10 exTEM discrimina algo mejor que el MCF exTEM la trombocitopenia.**

Respecto a la hipofibrinogenemia, al establecer la capacidad del ROTEM para determinarla, se fijaron en un inicio dos puntos de corte de fibrinógeno, 150 mg/dl y 100 mg/dl. Sin embargo, no se ha podido establecer la curva ROC con el punto de corte de 100 mg/dl, porque no había suficientes casos con fibrinógeno por debajo de este límite. En cuanto al punto de corte de 150 mg/dl, se han realizado dos análisis. En el primero, se determina el rendimiento de los parámetros del exTEM para detectar la hipofibrinogenemia, y en el segundo, el rendimiento de los parámetros del fibTEM para detectarla.

En la Figura 42 podemos ver la curva ROC evaluando los parámetros del exTEM, y en la Tabla 55, los valores del área bajo la curva para los parámetros de la tromboelastometría.



**Fig.36. Curva ROC parámetros exTEM para hipofibrinogenemia < 150mg/dl.**

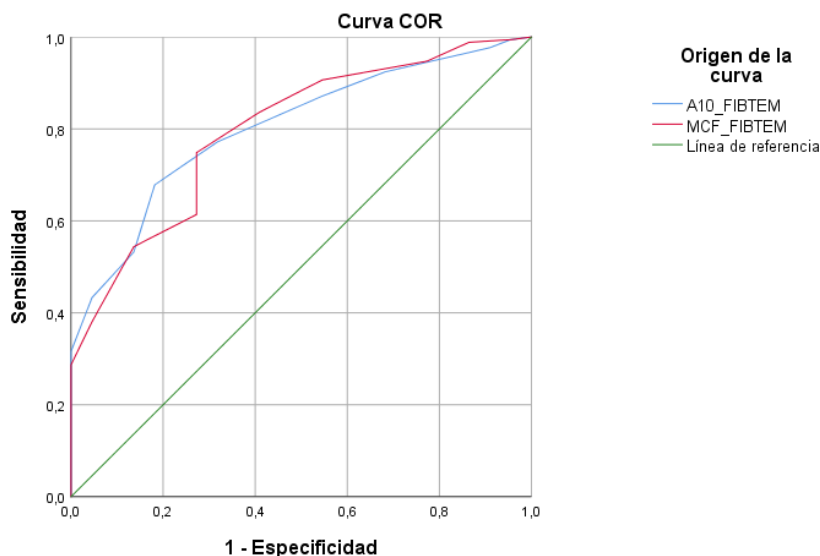
**Tabla 55. Valores del área bajo la curva del A10 exTEM y MCF exTEM en el caso de hipofibrinogenemia por debajo de 150 mg/dl.**

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
A10_EXTEM	,730	,066	,000	,601	,859
MCF_EXTEM	,755	,064	,000	,629	,880

El área bajo la curva (AUC), en el caso del A10 exTEM (0,73) es menor que el área bajo la curva del MCF exTEM (0,755), por lo que parece que el **A10 exTEM discrimina algo peor que el MCF exTEM la hipofibrinogenemia.**

Cuando analizamos los valores del fibtem para discriminar la hipofibrinogenemia, vemos que sus curvas ROC son mejores, como cabría de esperar, dado que el reactivo fibTEM representaría únicamente la aportación del fibrinógeno a la firmeza del coágulo (excluyendo la contribución plaquetar) Figura 43 y Tabla 56.



**Fig.37. Curva ROC parámetros fibTEM para hipofibrinogenemia <150mg/dl.**

**Tabla 56. Valores del área bajo la curva del A10 fibTEM y MCF fibTEM en el caso de hipofibrinogenemia por debajo de 150 mg/dl.**

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
A10_FIBTEM	,802	,042	,000	,720	,885
MCF_FIBTEM	,797	,046	,000	,706	,888

En este caso, se puede observar como el AUC de la curva ROC con el A10 fibTEM es de 0,80; y el AUC de la curva ROC con el MCF fibTEM es de 0,79. De nuevo, el parámetro precoz parece que predice la hipofibrinogenemia ligeramente mejor.

# **CIRUGÍA CARDIACA**

## **Material y método**





## **4.1.MATERIAL Y MÉTODO.**

### **4.1.1.DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo y prospectivo para evaluar los resultados tras la introducción de una nueva técnica de monitorización de la coagulación (ROTEM ®) (grupo estudio) frente a los test de coagulación clásicos (grupo control), de cara al manejo de la transfusión de hemoderivados en la cirugía cardíaca como cirugía de alto riesgo.

### **4.1.2.PERIODO DEL ESTUDIO.**

La tromboelastometría se comienza a utilizar como prueba de monitorización de la hemostasia en el servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Cruces en la Unidad de Cirugía Cardíaca en enero de 2020.

Por ello el periodo de estudio de la cohorte retrospectiva será desde el 1 de octubre de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2019, y el periodo de estudio de la cohorte prospectiva, desde el 1 de noviembre de 2021 hasta el 31 de enero de 2022.

### **4.1.3.POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Para ser elegibles a participar en este estudio los sujetos deben cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Ser mayores de 18 años.
2. Haber sido intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en el periodo de estudio de cada cohorte.
3. Tener el consentimiento informado firmado para la intervención quirúrgica que se le iba a realizar.
4. Ser un paciente cuyo manejo se ajuste al protocolo del Servicio de Anestesia y Reanimación vigente en ese periodo.
5. Tratarse de pacientes en los que se ha realizado una cirugía programada.
6. Haber firmado el consentimiento informado para la utilización de los datos obtenidos.

Se han definido como criterios de exclusión:

1. Pacientes intervenidos de urgencia.
2. Pacientes sometidos a cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea.
3. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
4. Pacientes con deseo explícito de no recibir transfusión de hemoderivados (Testigos de Jehová).
5. Pacientes conectados a soporte circulatorio extracorpóreo (ECMO) dentro de las primeras 24 horas.

#### 4.1.4.DETERMINACIÓN DE LA MUESTRA Y MUESTREO.

Para calcular el tamaño de la muestra se ha utilizado el programa g\*power 3.1.9.6. Como prueba estadística se ha elegido la comparación de medias entre dos grupos independientes, y se ha utilizado como tipo de análisis de poder, el Análisis a Priori.

En estudios publicados en los que se han comparado grupos control (sin terapia guiada por tromboelastometría) y grupos estudio (con terapia transfusional guiada por tromboelastometría), el tamaño del efecto respecto a la transfusión de PFC es de 0,47. Por lo tanto, se ha utilizado 0,47 como factor de efecto  $d$ , para un intervalo de confianza del 95% ( $\alpha:0,05$ ) y  $\beta:0,8$ . El tamaño de la muestra calculado es de 57 pacientes en cada grupo.

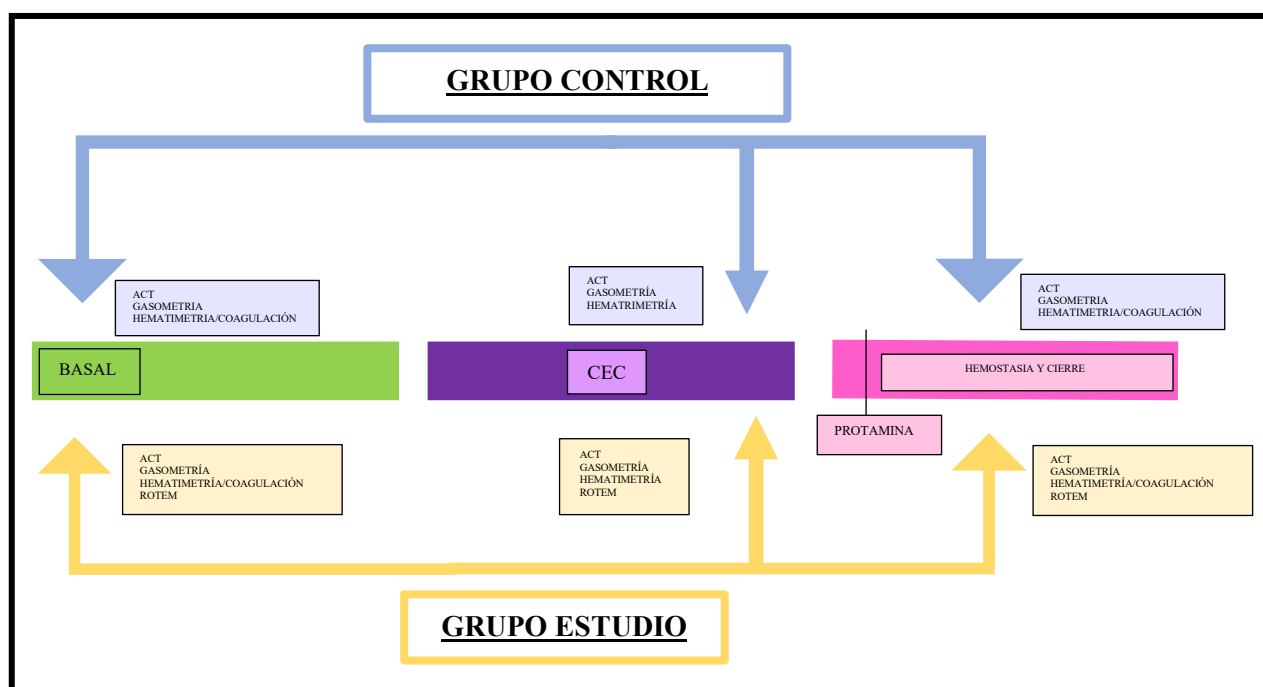
Teniendo en cuenta el grupo control, en el último trimestre de 2019 se intervinieron de cirugía cardíaca 91 pacientes, considerando este número suficiente para obtener la cohorte control necesaria. Tras excluir a los pacientes que no tenían criterios de inclusión o que tenían criterios de exclusión se incluyeron 63 pacientes en este grupo.

Para el grupo estudio se determinan tres meses como periodo necesario para la obtención de la cohorte de 57 pacientes, teniendo en cuenta la necesidad de cumplir los criterios de inclusión y no cumplir los de exclusión. Por lo tanto, se determina el periodo de la cohorte estudio, desde el 1 de noviembre del 2021 hasta el 31 de enero del 2022. Finalmente se obtuvieron 58 pacientes en este grupo.

#### 4.1.5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.

En ambas cohortes se sigue el protocolo del Servicio de Anestesiología vigente en ese periodo (Anexo 3). Todos los pacientes incluidos en el estudio, tanto en el grupo estudio como en el grupo control, serán manejados según el mismo protocolo de manejo anestésico, a excepción del manejo de los derivados sanguíneos en el grupo estudio, que se hará guiado por ROTEM.

En ambos grupos se realizan las mismas analíticas de laboratorio, y se realizan en el mismo momento un test viscoelástico (Figura 38).



**Fig. 38.** Ubicación en el tiempo durante la cirugía cardíaca de las analíticas convencionales y los análisis ROTEM.

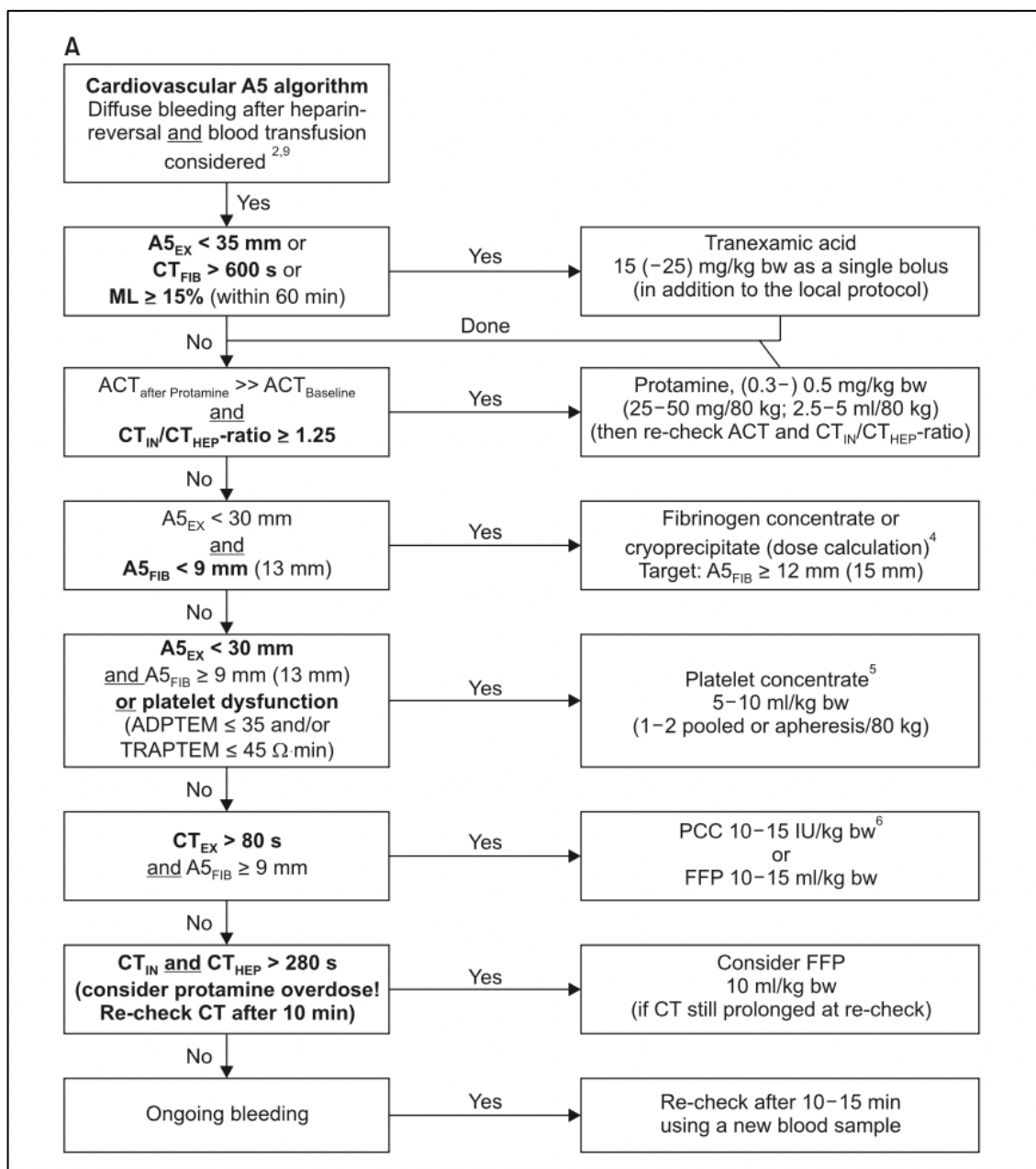
Como algoritmo de decisión terapéutica para el grupo estudio se ha seguido el propuesto por Klaus Görlinger<sup>10</sup> (Figura 39).

Con el objetivo de evaluar los diferentes parámetros de los test viscoelásticos, como se realizó en el contexto del TH, se ha investigado la firmeza del coágulo en tiempos precoces; la amplitud en el minuto 5 (A5), y la amplitud en el minuto 10 (A10) podrían ayudarnos a tomar decisiones tempranas.

En el caso de la cirugía cardíaca se utiliza un cartucho con 4 reactivos: exTEM, fibTEM, inTEM y hepTEM. Este último es el único que se diferencia de los utilizados en el trasplante hepático. El hepTEM es capaz de valorar un exceso de heparina en sangre, por lo tanto tiene gran utilidad para valorar la correcta reversión de heparina con protamina. En el contexto de la cirugía cardíaca prescindiríamos del reactivo apTEM. El apTEM valora la hiperfibrinólisis. Si bien es cierto, que en este contexto se administra antifibrinolítico profilácticamente, por lo que es menos usual encontrarnos con hiperfibrinólisis.

Los test que utilizamos para la valoración de la firmeza del coágulo son el exTEM, donde valoramos el fibrinógeno y las plaquetas en su conjunto, y el fibTEM, en el que tenemos inhibido el efecto de las plaquetas y podemos ver la contribución del fibrinógeno a la firmeza del coágulo.

Se evalúan también los parámetros exTEM y fibTEM respecto a parámetros de la analítica convencional. Se realizará un estudio de correlación del parámetro exTEM con el número de plaquetas y del parámetro fibTEM con la concentración de fibrinógeno, ya que las plaquetas están inhibidas en el fibTEM



**Figura 39. Algoritmo de decisión terapéutica guiada por ROTEM<sup>10</sup>.**

<sup>2</sup>Chequear las condiciones básicas (Temperatura >35°; pH > 7,3; Ca<sup>2+</sup> > 1 mmol/L; Hb ≥ 7 g/dl). <sup>3</sup>Terapia antifibrinolítica según el protocolo local. <sup>4</sup>Cálculo de la dosis de fibrinógeno (g) según fórmula: objetivo de mm a incrementar en A5 x el peso (kg) / 160. <sup>5</sup>Chequear la función plaquetar. A5 exTEM 23-30mm: 1 pool plaquetas. A5 exTEM 15-22mm: 2 pools plaquetas. A5 exTEM < 15mm: 2 pools plaquetas + fibrinógeno. <sup>6</sup>Si el CPP no está disponible: 10-15 ml de PFC/kg.

#### 4.1.6.CUESTIONARIO Y BASE DE DATOS.

Para la elaboración del cuaderno de recogida de datos se ha realizado en primer lugar, un análisis de la literatura, de cara a determinar cuáles serían las variables relacionadas para la estimación de un buen manejo y una correcta monitorización de la coagulación en cirugías de alta complejidad. A su vez, se analizan las variables relacionadas con las posibles complicaciones de la transfusión de hemoderivados, tanto intraoperatorias, como a corto y largo plazo.

Con toda esta información se creó un cuaderno de recogida de datos ( Anexo 4).

Este cuaderno se compone de 8 secciones:

1. Antecedentes personales y sociodemográficos.
2. Comorbilidades.
3. Datos preoperatorios.
4. Datos intraoperatorios.
5. Complicaciones intraoperatorias.
6. Datos clínicos y complicaciones del postoperatorio inmediato (< 24 horas).
7. Datos clínicos y complicaciones durante la estancia en la Unidad de Críticos.
8. Supervivencia.

La información clínica del estudio, tanto retrospectiva como prospectiva, fue obtenida de forma retrospectiva de manera seudonimizada de la Base de Datos Asistencial sobre las Cirugías Cardíacas del servicio de Anestesiología y Reanimación.

Los datos se recogieron en un programa de gestión de datos que permita proteger su confidencialidad (por medio de contraseña e inclusión de clave de identificación de pacientes) y establecer filtros y controles de inconsistencias lógicas y errores de introducción de datos.

#### 4.1.7.ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos obtenidos se ha realizado mediante el programa estadístico IBM® SPSS statistics v 26.0.

Cada variable será caracterizada utilizando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas y estadísticos de tendencia central, como la media y mediana, y de variabilidad como la desviación estándar (D.E.) o el rango intercuartílico para las cuantitativas en función de sus características distribucionales.

Las comparaciones entre grupos e intragrupos se realizarán utilizando test paramétricos siempre que las características distribucionales de los datos lo permitan, en caso contrario se utilizarán pruebas no paramétricas. La comparación de proporciones entre variables cualitativas se llevará a cabo por medio test de chi-cuadrado o su correspondiente corrección de Fisher. Las variables perioperatorias y de seguimiento se compararán utilizando la comparación de medias en el caso de que la distribución de la muestra sea normal, en caso contrario mediante la U de Mann-Whitney.

Para demostrar la asociación entre las diferentes variables se realiza un análisis de correlación. Cuando la distribución de ambas variables es normal utilizaremos la correlación de Pearson en caso contrario utilizaremos la correlación de Spearman. Dos aspectos importantes del coeficiente de correlación son su magnitud y su signo.

La magnitud refleja la intensidad de la asociación. El valor absoluto de la magnitud puede variar entre cero y uno. Valores cercanos a cero indican que no hay asociación, es decir, que el valor de una variable es independiente del valor de la otra. Podemos observar en la Figura 12 los diferentes grados de asociación.

Por otro lado un signo positivo indica que las dos variables varían de forma similar mientras que un signo negativo indica que las variables varían justamente al revés.

Otro objetivo secundario del estudio es valorar la capacidad de predicción del trombocitopenia e hipofibrinogenemia y establecer puntos de corte, para conseguir este objetivo utilizaríamos un modelo de regresión.

El diagnóstico de hipofibrinogenemia/trombopenia será confirmado mediante el análisis de laboratorio realizado en el hospital Universitario Cruces realizado durante el transcurso intraoperatorio (considerado el Gold Standard).

El nivel de significación estadística en los contrastes (alfa) será del 5 por ciento con contrastes bilaterales.

Para la evaluación de la capacidad discriminativa del test diagnóstico o modelo se realizaron curvas ROC

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan Meier.



# **CIRUGÍA CARDIACA**

## **Resultados**



## 4.2. RESULTADOS

### 4.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS MUESTRAS

Respecto al estudio realizado en el ámbito de la cirugía cardíaca, se han incluido 121 pacientes, 58 de ellos en el grupo estudio y 63 en el grupo control. Al analizar las diferentes variables incluidas, se puede observar cómo respecto a las características de los pacientes no hay diferencias estadísticamente significativas (Tabla 57).

**Tabla 57. Características de los pacientes.**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>	<b>p</b>
<b>Características de los pacientes</b>			
Edad (años)*	65 (50-80)	70 (58-82)	0,058
Sexo (hombre/mujer);n (%)	44/19 (69,8/30,2)	34/24 (58,6/41,4)	0,198
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )**	1,84 (0,027)	1,82(0,031)	0,722
Reintervención; n (%)	4 (6,3)	10 (17,2)	0,061
<b>Factores de riesgo</b>			
Hipertensión arterial; n(%)	39(61,9)	36 (62,1)	0,985
Diabetes Mellitus; n(%)	14(22,2)	11(19)	0,658
Hipercolesterolemia; n(%)	30(47,6)	26(44,8)	0,758
Cardiopatía isquémica; n(%)	35(55,6%)	28(48,3)	0,423
Valvulopatía n(%)	44(69,8)	43(74,1)	0,599
Miocardopatía hipertrófica n(%)	8(12,7)	8(13,8)	0,859
Hipertensión pulmonar n(%)	11(17,5)	15(25,9)	0,261
Fibrilación auricular n(%)	13(20,6)	21(36,2)	0,057
Insuficiencia cardíaca n(%)	20(31,7)	14(24,1)	0,352
Enfermedad vascular n (%)	9(14,3)	8(13,8)	0,938
Enfermedad pulmonar n(%)	11(17,5)	13(22,4)	0,495
Enfermedad neurológica n(%)	12(19)	8(13,8)	0,437
Enfermedad hepática n(%)	4(6,3)	3(5,2)	0,546
Enfermedad renal n(%)	5(7,9)	7(12,1)	0,447

\* Los datos se expresan como medianas y rangos intercuartiles.  
\*\*Los datos se expresan como medias y derivaciones estándar.

En la Tabla 58 vemos el tipo de intervenciones quirúrgicas que se realizaron en cada grupo. Podemos observar como la distribución en ambos grupos es bastante equitativa.

**Tabla 58. Tipo de intervenciones quirúrgicas.**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>
<b>Intervenciones quirúrgicas</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
Recambio valvular aórtico+ tubo supracoronario	14	8
Bentall	3	3
Resección mixoma	1	0
Bypass coronario	16	16
Doble valvular	5	8
Triple valvular	0	2
Reparación mitral	6	3
Prótesis mitral	3	4
Cierre CIA	1	0
Cierre CIV	1	0
Mixto (valvular y bypass coronario)	13	11
Válvula pulmonar inyectable	0	2
Resección miocárdica	0	1

Así mismo, se ha comparado en ambos grupos las características determinadas como importantes en este tipo de cirugías. Una de ellas es el manejo perioperatorio de los anticoagulantes y antiagregantes. En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca estos fármacos son muy utilizados previamente a la cirugía; es importante valorar si se ha realizado una correcta suspensión de los mismos.

En la Tabla 59 se observa cómo no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la distribución de estos fármacos en los dos grupos; el 31,7 % de los pacientes en el grupo control se encontraba en tratamiento anticoagulante previo a la cirugía, siendo este porcentaje superior (43,1%) en el grupo estudio. En el caso de la antiagregación, este porcentaje era mayor en el grupo control (50,8%) que en el grupo estudio (41,4%).

En la misma tabla se recoge otra característica respecto al manejo perioperatorio de estos fármacos: la correcta suspensión antes de la cirugía. En la mayoría de los pacientes se suspendió correctamente el fármaco, y en los pacientes que no fue así, el motivo principal era que no era necesaria esta suspensión, por lo tanto, el manejo ha sido correcto. Respecto a este manejo no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

**Tabla 59. Tratamiento previo a la cirugía.**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>	<b>p</b>
<b>Tratamiento previo a la cirugía</b>			
Tratamiento anticoagulante; n(%)	20(31,7)	25(43,1)	0,197
Acenocumarol; (%)	45	52	0,641
Nuevos ACOS; (%)	15	24	0,453
HBPM	40	24	0,249
Tratamiento antiagregante; n(%)	32(50,8)	24(41,4)	0,299
Antiagregación única; (%)	78,1	83,3	0,627
Doble antiagregación; (%)	21,9	16,7	0,627
<b>Correcta suspensión previa a la cirugía</b>			
Se ha suspendido correctamente; n(%)	26(44,1)	26(44,8)	0,609
No procede suspensión; n(%)	32(54,2)	32(55,2)	0,609

ACOS (anticoagulantes orales); HBPM (heparina de bajo peso molecular)

La cirugía en sí misma presenta determinadas características que tienen un impacto sobre el sistema hemostático. Los minutos de duración de la CEC, y la temperatura a la que se mantiene al paciente son ejemplos de algunas de las características que producen una alteración en la coagulación. En la Tabla 60 han sido analizadas y podemos observar cómo no hay diferencias entre los dos grupos estudiados.

**Tabla 60. Características de la cirugía.**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>	<b>p</b>
<b>Características de la cirugía</b>			
<b>Canulación</b>			
Central; n(%)	60(95,2)	51(87,9)	0,145
Periférica; n(%)	3(4,8)	7(12,2)	0,145
Minutos de duración de CEC*	112,30(6,33)	117,71(6,190)	0,468
Minutos de duración del clampaje Ao*	77,76(5,014)	81,45(4,627)	0,377
<b>Temperatura</b>			
Normotermia; n(%)	54(85,7)	50(86,2)	0,938
Hipotermia ligera; n(%)	3(4,8)	6(10,3)	0,309
Hipotermia moderada; n(%)	6(9,5)	2(3,4)	0,276
Reintervención por sangrado 24 horas(n)	4	5	0,736

\*Los datos se expresan como medias y desviaciones estándar. CEC (circulación extracorpórea); Ao (Aórtico)

Debido a que las diferencias entre alguno de los parámetros analíticos podrían condicionar el sangrado y las transfusiones, para la mejor interpretación de los resultados, se ha decidido analizar los mismos en la analítica convencional previa a la cirugía y el ACT basal. En la Tabla 61 se puede observar cómo hay diferencias significativas en los dos grupos en algunos de los parámetros. Estas diferencias se dan en la hemoglobina (Hb) y el hematocrito (Hcto) basales. El grupo que presenta una Hb y un Hcto más bajo y por lo tanto, el que tendría a priori mayor posibilidad de transfusión sería el del grupo estudio. Así mismo, existen diferencias estadísticamente significativas en el recuento plaquetar, donde nuevamente, el grupo que presenta plaquetas más bajas es el grupo estudio. Lo mismo ocurre con el IP basal y el INR basal; en el caso del IP es más bajo en el grupo estudio (y como corresponde, un INR más alto). Esto podría hacernos pensar que los pacientes del grupo estudio se encuentran en una situación más comprometida desde el punto de vista de su sistema hemostático, y podrían necesitar más transfusiones, a priori. En otros parámetros, tales como el APTT y el fibrinógeno no existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 61. Parámetros analíticos basales.**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>	<b>p</b>
<b>Parámetros analíticos*</b>			
Hemoglobina basal (g/dl)	13,7(3,1)	13,05(2,4)	0,027
Hematocrito basal (%)	41,7(8,8)	37,85(6,3)	0,002
Plaquetas basales (/μl)	199.000(85000)	171.000(71.250)	0,001
APTT basal (seg)	24(4)	23,5(2)	0,698
Índice de protrombina basal (%)	95(16)	78(13)	<0,01
INR basal	1(0,1)	1,1(0,1)	<0,01
Fibrinógeno basal (mg/dl)	388(213)	390(203)	0,920

\*Los datos se expresan como medianas y rangos intercuartiles.

#### 4.2.2. TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

En la Tabla 62 se puede valorar el número de pacientes transfundidos en ambos grupos. Hay claramente diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes a los que se transfunde PFC durante la cirugía. Al valorar el número de pacientes transfundidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante las primeras 24 horas postcirugía, no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Cuando obtenemos una visión global de las transfusiones durante la cirugía y las 24 primeras horas tras la misma, vemos que hay diferencias estadísticamente significativas en los pacientes a los que se le transfunde CH y PFC.

**Tabla 62. Pacientes transfundidos.**

	<b>Grupo control</b> <b>(n=63) n(%)</b>	<b>Grupo estudio</b> <b>(n=58) n(%)</b>	<b>p</b>
<b>Transfusiones operatorias</b>			
CH	39(61,9)	27(46,6)	0,09
PFC	38(60,3)	11(19)	<0,01
Plaquetas	10(15,9)	17(29,3)	0,07
Fibrinógeno	7(11,1)	6(10,3)	0,89
<b>Transfusiones postoperatorias en la Unidad de Cuidados intensivos durante 24 horas</b>			
CH	12(19)	5(8,6)	0,09
PFC	13(20,6)	15(25,9)	0,49
Plaquetas	9(14,3)	12(20,7)	0,35
Fibrinógeno	1(1,6)	0(0)	0,33
<b>Transfusión total</b>			
CH	45(71,4)	30(51,7)	<0,05
PFC	41(65,1)	21(36,2)	<0,01
Plaquetas	18(28,6)	22(37,9)	0,27
Fibrinógeno	8(12,7)	6(10,3)	0,68

CH: concentrado de hematíes; PFC: plasma fresco congelado.

Cuando se analizan las unidades transfundidas, vemos en la Tabla 63, la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, transfundiéndose menos unidades de PFC intraoperatoriamente en el grupo estudio; no hay diferencias estadísticamente significativas en las 24 primeras horas de su estancia en la UCI ; y sin embargo, sí hay diferencias estadísticamente significativas en el cómputo total con respecto al PFC, transfundiéndose menos unidades del mismo en el grupo estudio.

**Tabla 63. Unidades de hemoderivados transfundidas.**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>	
	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>Mediana (IQR)</b>	<b>p</b>
<b>Transfusiones operatorias</b>			
Unidades CH	1(0-2)	0(0-2)	0,25
Unidades PFC	1(0-2)	0(0-2)	<0,01
Unidades plaquetas	0(0-0)	0(0-1)	0,10
Fibrinógeno	0(0-0)	0(0-0)	0,95
<b>Transfusiones postoperatorias en la Unidad de Cuidados intensivos durante 24 horas</b>			
Unidades CH	0(0-0)	0(0-0)	0,08
Unidades PFC	0(0-0)	0(0-1)	0,72
Unidades plaquetas	0(0-0)	0(0-0)	0,33
Fibrinógeno	0(0-0)	0(0-0)	0,37
<b>Transfusión total</b>			
Unidades CH	2(0-3)	1(0-2)	0,07
Unidades PFC	2(0-2)	0(0-2)	<0,01
Unidades plaquetas	0(0-1)	0(0-1)	0,26
Fibrinógeno	0(0-0)	0(0-0)	0,72

CH: concentrado de hematíes; PFC: plasma fresco congelado; IQR: rango intercuartílico.

En la Tabla 64 se muestra los parámetros analíticos de los pacientes a su llegada a la UCI. Algunos parámetros que previamente en la analítica basal mostraban diferencias significativas como la hemoglobina, el hematocrito y el IP, en la analítica de llegada a UCI, no las presentan. En cambio, sí existen estas diferencias en relación con el recuento plaquetar. Sin embargo, este recuento de llegada inferior en el grupo estudio, no determina ninguna transfusión plaquetar posterior, ya que en este sentido no hay diferencias entre los dos grupos (Tabla 62 y 63). Lo mismo ocurre con el INR, existen diferencias estadísticamente significativas en su llegada a UCI (Tabla 64) que no suponen una diferencia en la transfusión de PFC posterior (Tablas 62 y 63).



**Tabla 64. Parámetros analíticos a la llegada a la Unidad de Cuidados Críticos.**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>	<b>p</b>
<b>Parámetros analíticos*</b>			
Hemoglobina (g/dl)	11,5(1,7)	11,85(2)	0,57
Hematocrito (%)	34,1(4)	34,5(6,5)	0,44
Plaquetas (/μl)	138.000(70.000)	115.500(42.250)	<0,05
APTT (seg)	26(3)	27,5(6)	0,11
Índice de protrombina (%)	63(12)	58(12)	0,07
INR	1,3(0,2)	1,4(0,2)	<0,05
Fibrinógeno (mg/dl)	272(121)	284(117)	0,39

\*Los datos se expresan como medianas y rangos intercuartiles.

Otro aspecto importante en este contexto es el sangrado postoperatorio. En la Tabla 65 observamos que no hay diferencias significativas entre los dos grupos, ni en la primera ni en las 24 primeras horas.

**Tabla 65. Sangrado postoperatorio (1ª hora y 24 primeras horas).**

	<b>Grupo control (n=63)</b>	<b>Grupo estudio (n=58)</b>	<b>p</b>
<b>Sangrado</b>			
Sangrado primera hora (ml)	78,47 (52,13-104,81)	85,88 (61,74-110,02)	0,39
Sangrado primeras 24 horas (ml)	610,40 (518,78-702,03)	591,32 (511,11-671,52)	0,87

\*Los datos se expresan en medias y desviaciones estándar (DS)

\*\*Test no paramétrico. U de Mann-Whitney

Mediante un análisis multivariante se intenta determinar cuál es el modelo que más se ajusta a la capacidad de predecir las transfusiones. Como se habían recogido muchas variables con el objetivo de hacer un análisis exhaustivo de todas ellas, inicialmente se hizo un análisis bivariado, en el que se podía ver la relación de cada variable con las variables a estudio, que en este caso se trata de las transfusiones totales, y de la transfusión de PFC, CH y plaquetas separadamente.

En cada una de las variables a estudio, de forma separada, se aislaron las variables que tenían una significación  $p < 0,20$ , utilizando en caso de variables cualitativas el Chi Cuadrado, y en el caso de las cuantitativas la prueba para muestras no paramétricas U de Mann Whitney. Posteriormente se ha realizado una Regresión Logística Binaria, donde se introducen las variables que presentaban asociación en cada caso, y se realiza un modelo por pasos, donde el último paso, sería el modelo que mejor predeciría la transfusión.

En la Tabla 66 se muestra el análisis bivariante respecto a la transfusión de cualquier hemoderivado, y las variables que se introducen en el modelo por pasos.

**Tabla 66. Análisis bivariante de la transfusión de cualquier hemoderivado-CC.**

Variable a estudio	P	Variable a estudio	P
Pertener o no al grupo estudio	0,27	Plaquetas basales	0,28
Sexo	0,46	APTT basal	0,02
Peso	0,67	IP basal	0,62
Talla	0,24	INR basal	0,79
Reintervención	0,10	Fibrinógeno basal	0,01
HTA	0,79	pH tras desclampaje aórtico	0,07
Tratamiento previo con anticoagulantes	0,07	Sodio tras desclampaje aórtico	0,06
Tratamiento previo con antiagregantes	0,32	Lactato tras desclampaje aórtico	0,37
Hipotermia moderada	0,09	Minutos duración CEC	0,005
Creatinina basal	0,08	Minutos duración clampaje	0,135
Sodio basal	0,64	ACT basal	0,169
Hemoglobina basal	0,001	Dosis heparina CEC	0,006

En la Tabla 67 vemos las variables que juntas predicen mejor si el paciente tiene más o menos probabilidades de ser transfundido. Dichas variables son: la creatinina basal, la hemoglobina basal y la dosis de heparina en CEC.

**Tabla 67. Análisis multivariante. Transfusión de cualquier hemoderivado-CC.**

			IC 95% para OR		Curva ROC
	Sig	OR	Inferior	Superior	
Creatinina basal	0,08	17,32	1,24	240,37	0,78
Hemoglobina basal	0,001	0,60	0,44	0,81	
Dosis heparina CEC	0,006	1,01	1	1,03	

Analizando las transfusiones por hemoderivados, vemos en la Tabla 68 el análisis bivariante respecto a la transfusión de PFC.

**Tabla 68. Análisis bivariante de la transfusión de PFC-CC.**

Variable a estudio	p	Variable a estudio	p
Pertenecer o no al grupo estudio	0,002	Plaquetas basales	0,32
Sexo	0,45	APTT basal	0,59
Peso	0,78	IP basal	0,41
Talla	0,26	INR basal	0,42
Reintervención	0,63	Fibrinógeno basal	0,79
HTA	0,04	pH tras desclampaje aórtico	0,01
Tratamiento previo con anticoagulantes	0,98	Sodio tras desclampaje aórtico	0,01
Tratamiento previo con antiagregantes	0,53	Lactato tras desclampaje aórtico	0,04
Hipotermia moderada	0,03	Minutos duración CEC	0,23
Creatinina basal	0,55	Minutos duración clampaje	0,64
Sodio basal	0,02	ACT basal	0,004
Hemoglobina basal	0,13	Dosis heparina CEC	0,07

El análisis multivariante para predecir la transfusión de PFC (Tabla 69) presenta las variables: pertenencia al grupo estudio, el pH tras el desclampaje aórtico y el ACT basal como variables del modelo.

**Tabla 69. Análisis multivariante para la transfusión de plasma fresco congelado-CC.**

	Sig	OR	IC 95% para OR		Curva ROC
			Inferior	Superior	
Pertenecer al grupo estudio	0,002	0,31	0,13	0,73	0,74
pH tras desclampaje aórtico	0,01	0,000	0,00	0,24	
ACT basal	0,004	1,03	0,99	1,07	

Respecto a la transfusión de CH, varias variables mostraron una  $p < 0,20$  como observamos en la Tabla 70.

**Tabla 70. Análisis bivariante de la transfusión de CH-CC.**

Variable a estudio	p	Variable a estudio	p
Pertenecer o no al grupo estudio	0,026	Plaquetas basales	<0,001
Sexo	0,03	APTT basal	0,05
Peso	0,12	IP basal	0,17
Talla	0,02	INR basal	0,17
Reintervención	0,01	Fibrinógeno basal	0,02
HTA	0,85	pH tras desclampaje aórtico	0,29
Tratamiento previo con anticoagulantes	0,46	Sodio tras desclampaje aórtico	0,003
Tratamiento previo con antiagregantes	0,62	Lactato tras desclampaje aórtico	0,07
Hipotermia moderada	0,02	Minutos duración CEC	0,002
Creatinina basal	0,18	Minutos duración clampaje	0,018
Sodio basal	0,90	ACT basal	0,12
Hemoglobina basal	<0,001	Dosis heparina CEC	0,01

En la Tabla 71 vemos el modelo que mejor predice la transfusión de CH. En este modelo de nuevo se observa la variable de pertenencia al grupo estudio así como la hemoglobina basal y los minutos de duración de la circulación extracorpórea.

**Tabla 71. Análisis multivariante para la transfusión de concentrado de hematíes-CC.**

	Sig	OR	IC 95% para OR		Curva ROC
			Inferior	Superior	
Pertenecer al grupo estudio	0,026	0,16	0,05	0,44	0,84
Hemoglobina preoperatoria	<0,001	0,47	0,34	0,65	
Minutos duración CEC	0,002	1,01	1,00	1,03	

Por último, analizaremos la transfusión de las plaquetas. En la Tabla 72 se muestra el análisis bivariante respecto a la transfusión de plaquetas mientras que en la Tabla 73 podemos observar cómo las variables que conjuntamente mejor predicen la probabilidad de transfusión de las mismas son: tener o no tratamiento antiagregante previo, el recuento plaquetar basal y el pH tras el desclampaje aórtico.

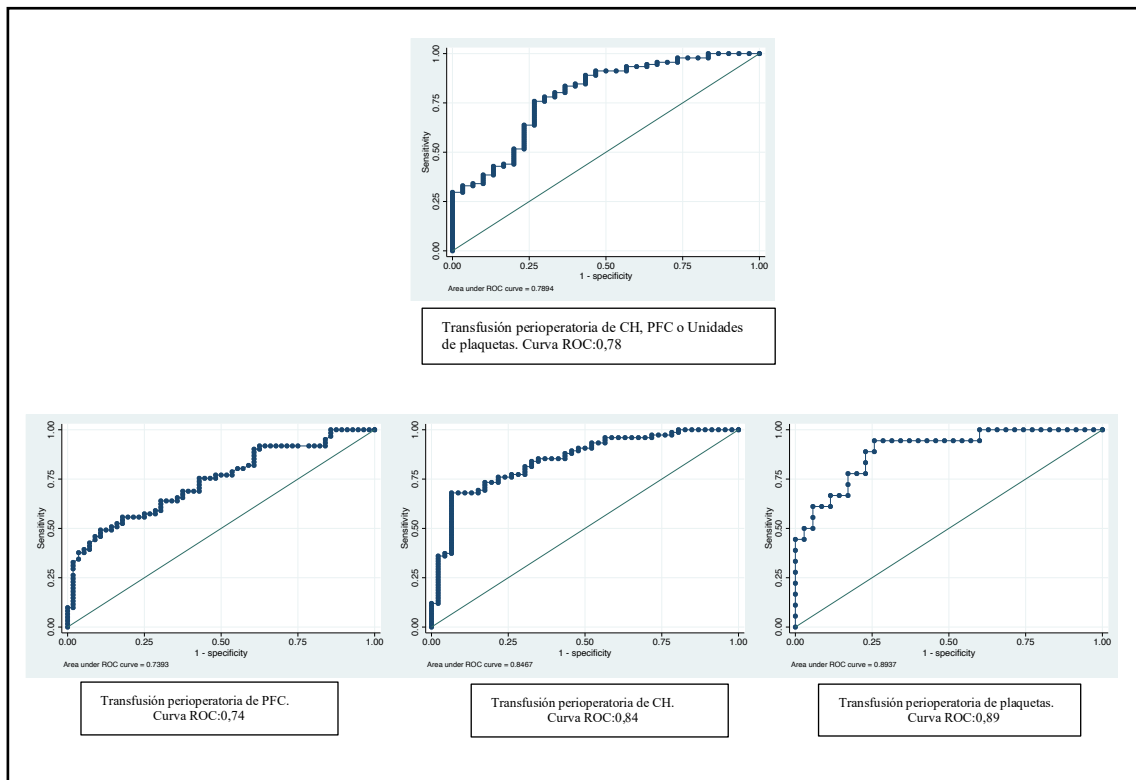
**Tabla 72. Análisis bivariante de la transfusión de plaquetas-CC.**

Variable a estudio	p	Variable a estudio	p
Pertenecer o no al grupo estudio	0,27	Plaquetas basales	<0,001
Sexo	0,08	APTT basal	0,10
Peso	0,63	IP basal	0,90
Talla	0,71	INR basal	0,68
Reintervención	0,82	Fibrinógeno basal	0,72
HTA	0,47	pH tras desclampaje aórtico	<0,001
Tratamiento previo con anticoagulantes	0,21	Sodio tras desclampaje aórtico	0,019
Tratamiento previo con antiagregantes	0,04	Lactato tras desclampaje aórtico	0,56
Hipotermia moderada	0,78	Minutos duración CEC	0,03
Creatinina basal	0,81	Minutos duración clampaje	0,54
Sodio basal	0,74	ACT basal	0,41
Hemoglobina basal	0,18	Dosis heparina CEC	0,82

**Tabla 73. Análisis multivariante para la transfusión de plaquetas.**

	Sig	OR	IC 95% para OR		Curva ROC
			Inferior	Superior	
Antiagregación	0,04	0,05	0,004	0,73	0,89
Plaquetas basales	<0,001	0,99	0,99	0,99	
pH tras desclampaje aórtico	<0,001	0,00	0,00	0	

Así mismo, se realiza un análisis ROC de cada modelo obtenido (Figura 40). En el caso de la cirugía cardíaca, destacan las curvas de la transfusión de CH y de plaquetas, con curvas ROC con valores superiores a 0,80. Prediciendo por encima del 80% la transfusión de esos hemoderivados.



**Figura 40. Curvas ROC. Análisis multivariante cirugía cardíaca.**

#### 4.2.3. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES Y SUPERVIVENCIA

Otro aspecto a tener en cuenta es la aparición de complicaciones. En la Tabla 74 se recogen las complicaciones que se desarrollaron durante el ingreso hospitalario de los pacientes y se puede observar cómo no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de ellas, salvo en la aparición de edema agudo de pulmón (EAP); Esta complicación aparece con más frecuencia en el grupo control (22,2 %), frente al 6,9% del grupo estudio.

Se observa una tendencia ( $p=0,06$ ) a mayor número de reintervenciones en el grupo estudio, sin embargo, no es por un mayor sangrado, como se observa en la tabla.

No existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de estancia en la UCI, en el número de reingresos en la misma, ni en el tiempo de estancia hospitalaria total. En esta serie de casos se valoró la mortalidad a 1 mes, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 74. Complicaciones perioperatorias y postoperatorias (durante el ingreso).

	Grupo control (n=63) n(%)	Grupo estudio (n=58) n(%)	p
Complicaciones respiratorias	15(23,8)	6(10,3)	0,05
TRALI	2(3,2)	0(0)	0,49
SDRA	3(4,8)	0(0)	0,24
EAP	14(22,2)	4(6,9)	0,01
TEP	2(3,2)	0(0)	0,49
Hemotórax	0(0)	2(3,4)	0,22
Broncoespasmo	1(1,6)	0(0)	1
Atelectasias	1(1,6)	0(0)	1
Neumotórax	0(0)	1(1,7)	0,47
Horas de ventilación mecánica	20,44	14,49	0,96
Ventilación prolongada	6(9,5)	2(3,4)	0,27
Complicaciones renales	10(15,9)	7(12,1)	0,54
Fracaso renal agudo	9(14,3)	7(12,1)	0,71
Hemofiltración	3(4,8)	2(3,4)	1
Complicaciones infecciosas	3(4,8)	1(1,7)	0,62
Shock séptico	2(3,2)	0(0)	0,49
Infección mediastínica	1(1,6)	0(0)	1
Infección de herida quirúrgica	1(1,6)	0(0)	1
Complicaciones neurológicas	7(11,1)	5(8,6)	0,64
Agitación	1(1,6)	1(1,7)	1
Síndrome confusional	5(7,9)	1(1,7)	0,20
ACV isquémico	1(1,6)	3(5,2)	0,34
Reintervención	4(6,3)	10(17,2)	0,06
Reintervención por sangrado	4 (6,3)	5(8,6%)	0,73
<i>Ingreso hospitalario</i>	Media (DS)	Media (DS)	
Días de ingreso en UCI	6,5(11,1)	4,1(3,6)	0,20
Días de ingreso hospitalario	13,7(19,4)	11,0(8,7)	0,64
Reingreso en UCI	5(7,9)	1(1,8)	0,21
<i>Mortalidad</i>	n(%)	n(%)	
Mortalidad a 1 mes	1(1,6)	3(5,2)	0,34

TRALI: Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo; EAP: Edema agudo de pulmón; TEP: Tromboembolismo pulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.



#### 4.2.4. ESTUDIO DE PARÁMETROS VISCOELÁSTICOS

Uno de los objetivos secundarios de esta tesis doctoral en el contexto de la cirugía cardíaca es evaluar la correlación existente de los parámetros precoces del ROTEM (A5 y A10) con la MCF tanto del exTEM como del fibTEM de cara a su utilidad para la toma de decisiones tempranas ante un sangrado.

Para conseguir este objetivo inicialmente realizo un análisis descriptivo y gráfico de las diferentes variables a estudio, y una prueba de normalidad para en futuros contrastes de hipótesis elegir la prueba estadística más adecuada y fiable.

#### ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Como en el caso del TH, la base de datos tiene más de 50 datos, por lo que utilizamos el estadístico de Kolmogórov-Smirnov como prueba de normalidad. Cuando el p-valor de la prueba de normalidad sale significativo ( $p < 0,05$ ) podemos aceptar la hipótesis de que la variable no tiene distribución normal. En cambio, si el p-valor sale no significativo ( $p > 0,05$ ) aceptaríamos la hipótesis de que la variable sí tiene distribución normal.

#### \*PARÁMETRO ROTEM. A5 EXTEM

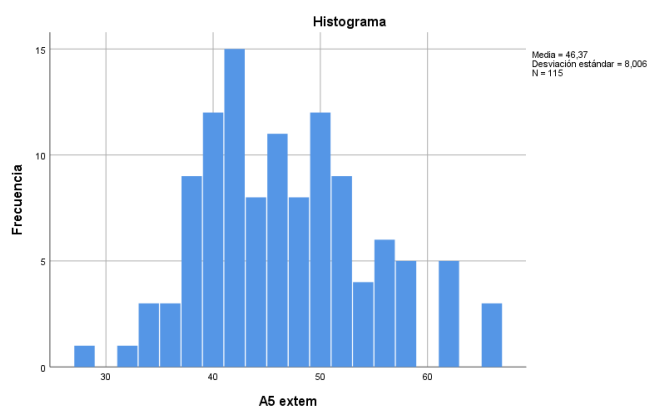
En la Tabla 75 se observa el análisis descriptivo del parámetro A5 exTEM que presenta una media de 46,37 (IC:44,89-47,84) y al realizar la prueba de normalidad (Tabla 76) se observa como la  $p < 0,05$ , por lo tanto, es una distribución NO normal. En la Figuras 41 se representa el histograma de este parámetro.

**Tabla 75. Análisis descriptivo del parámetro A5 exTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
<b>A5 exTEM</b>	Media	46,37	0,74	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	44,89	
		Límite superior	47,84	
	Mediana	45,00		
	Mínimo	28		
	Máximo	66		
	Rango	38		
	Rango intercuartil	11		

**Tabla 76. Pruebas de normalidad del A5 exTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
A5 exTEM	0,09	115	0,023



**Figura 41. Histograma representativo del A5 exTEM.**

**\*PARÁMETRO ROTEM. A10 EXTEM**

Respecto al parámetro A10 exTEM, en la Tabla 77 vemos su análisis descriptivo, donde en este caso, como corresponde, la media es superior al A5 exTEM, siendo de 55,97 (IC:54,57-57,36). La Tabla 78 muestra como la distribución es NO normal ( $p < 0,05$ ).

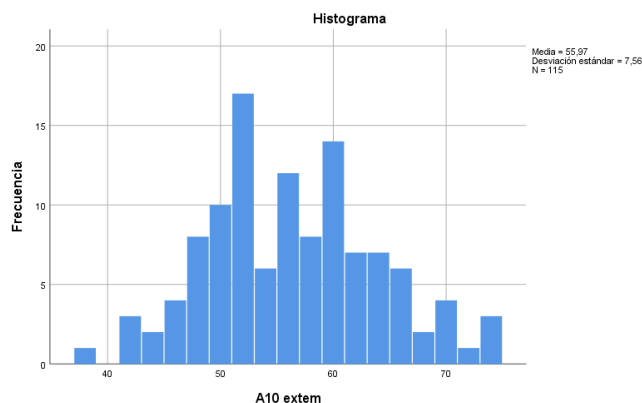
**Tabla 77. Análisis descriptivo del parámetro A10 exTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
<b>A10 exTEM</b>	Media	55,97	0,705	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	54,57	
		Límite superior	57,36	
	Mediana	56,00		
	Mínimo	38		
	Máximo	74		
	Rango	36		
	Rango intercuartil	10		

**Tabla 78. Pruebas de normalidad del parámetro A10 exTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
A10 exTEM	0,09	115	0,02

En la Figura 42 está representado el histograma.



**Figura 42. Histograma representativo del A10 exTEM.**

**\*PARÁMETRO ROTEM. MCF EXTEM**

El último de los parámetros exTEM, el MCF, como se observa en la Tabla 79, presenta la media más alta: 66,86, con un (IC:62,6-65,13). En la Tabla 80 vemos como la distribución de la muestra en este caso es normal ( $p > 0,05$ ).

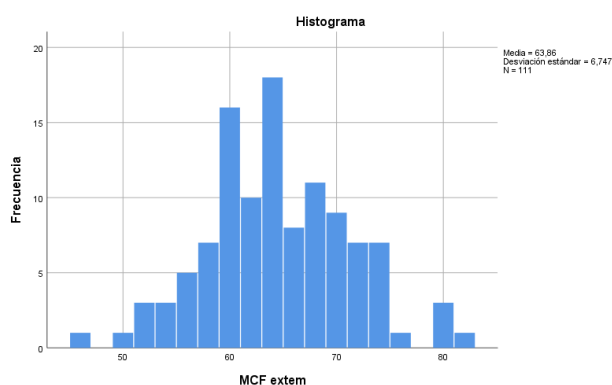
**Tabla 79. Análisis descriptivo del parámetro MCF exTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
MCF exTEM	Media	63,86	0,64	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	62,60	
		Límite superior	65,13	
	Mediana	63,00		
	Mínimo	46		
	Máximo	82		
	Rango	36		
	Rango intercuartil	10		

**Tabla 80. Pruebas de normalidad del parámetro MCF exTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
MCF exTEM	0,079	111	0,08

En la Figura 43 está representada la muestra en forma de histograma.



**Figura 43. Histograma representativo del MCF exTEM.**

A continuación, se representa el análisis descriptivo de los parámetros del reactivo fibTEM:

**\*PARÁMETRO ROTEM. A5 FIBTEM**

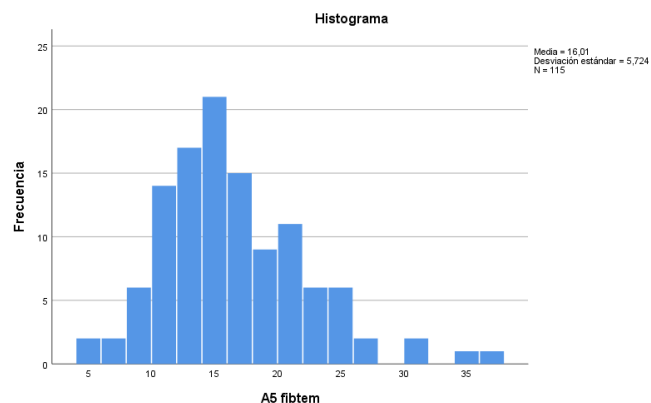
En la Tabla 81 vemos como el A5 fibTEM presenta una media de 16,01 (IC: 14,95- 17,07), y en la Tabla 82, el estudio de normalidad resulta no significativo con lo que podemos afirmar que la muestra tiene una distribución NO normal. En la Figura 44 vemos la representación muestral como histograma.

**Tabla 81. Análisis descriptivo del parámetro A5 fibTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
<b>A5 fibTEM</b>	Media	16,01	0,53	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	14,95	
		Límite superior	17,07	
	Mediana	15		
	Mínimo	5		
	Máximo	36		
	Rango	31		
	Rango intercuartil	8		

**Tabla 82. Pruebas de normalidad del parámetro A5 fibTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
A5 fibTEM	0,127	115	0,00



**Figura 44. Histograma representativo del A5 fibTEM.**

**\*PARÁMETRO ROTEM. A10 FIBTEM**

El parámetro precoz A10 presenta una media superior al A5 fibTEM; cómo observamos en la Tabla 83 tiene una media de 17,43 (IC: 16,32-18,53). Con una distribución NO normal ( $p < 0,05$ ) (Tabla 84).

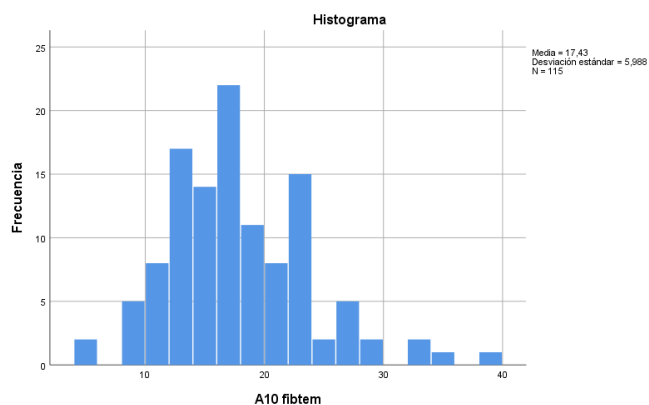
**Tabla 83. Análisis descriptivo del parámetro A10 fibTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
<b>A10 fibTEM</b>	Media	17,43	0,55	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	16,32	
		Límite superior	18,53	
	Mediana	17		
	Mínimo	5		
	Máximo	39		
	Rango	34		
	Rango intercuartil	8		

**Tabla 84. Prueba de normalidad del parámetro A10 fibTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
A10 fibTEM	0,123	115	0,000

En la Figura 45 está representada la muestra del A10 fibTEM en forma de histograma.



**Figura 45. Histograma representativo del A10 fibTEM.**

**PARÁMETRO ROTEM. MCF FIBTEM.**

El MCF fibTEM, como es esperable, presenta la media más alta de los tres parámetros. En la Tabla 85 está representado el análisis descriptivo con una media de 19,13 (IC: 17,84-20,42). En la Tabla 86 vemos que la distribución NO es normal.

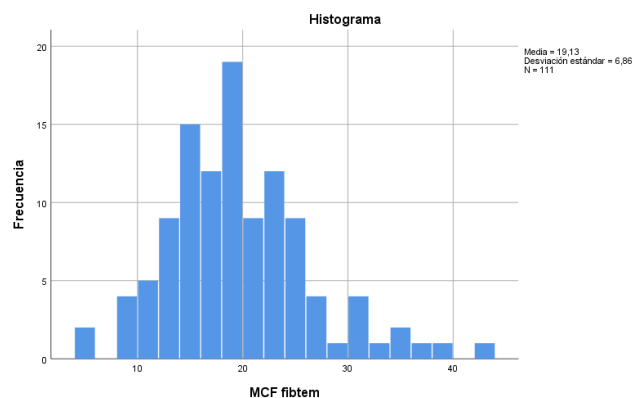
**Tabla 85. Análisis descriptivo del parámetro MCF fibTEM.**

		Estadístico	Desv. Error	
<b>MCF fibTEM</b>	Media	19,13	0,65	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	17,84	
		Límite superior	20,42	
	Mediana	18		
	Mínimo	5		
	Máximo	43		
	Rango	38		
	Rango intercuartil	9		

**Tabla 86. Prueba de normalidad del MCF fibTEM.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
MCF fibTEM	0,116	111	0,001

La muestra se representa en la Figura 46 como histograma.



**Figura 46. Histograma representativo del MCF fibTEM.**

#### PARÁMETRO DE ANALÍTICA CONVENCIONAL. PLAQUETAS

Se realiza igualmente un análisis descriptivo de los parámetros de la analítica convencional. En la tabla 87 se observa como las plaquetas presentan una media de 150.086 U/ $\mu$ l. Así mismo, se puede ver en la tabla 88 que la muestra tiene una distribución NO normal ( $p < 0,05$ ).

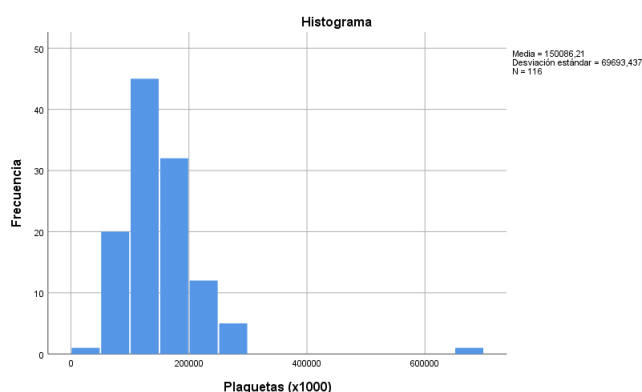
**Tabla 87. Análisis descriptivo de plaquetas.**

		Estadístico	Desv. Error	
PLAQUETAS (U/ $\mu$ L)	Media	150.086,21	6.470,87	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	137.268,65	
		Límite superior	162.903,76	
	Desv. Desviación	69.693,43		
	Mínimo	47.000		
	Máximo	663.000		
	Rango	616.000		
	Rango intercuartil	77.750		

**Tabla 88. Prueba de normalidad de las plaquetas.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
PLAQUETAS	0,130	116	0,000

En la Figura 47 queda representada la muestra en forma de histograma.



**Figura 47. Histograma representativo de plaquetas.**

#### PARÁMETRO DE ANALÍTICA CONVENCIONAL. FIBRINÓGENO

Respecto al fibrinógeno, la media en este caso es de 370 mg/dl, como se observa en la tabla 89. La tabla 90 presenta una distribución NO normal ( $p < 0,05$ ) de la muestra y se puede observar su representación en forma de histograma (Figura 48).

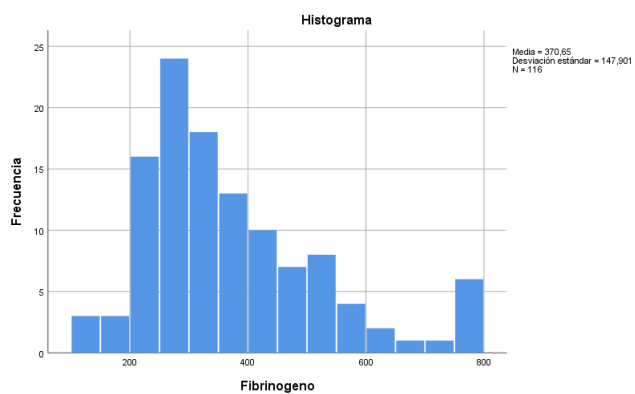
**Tabla 89. Análisis descriptivo del fibrinógeno.**

		Estadístico	Desv. Error	
FIBRINOGENO (mg/dl)	Media	370,65	13,73	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	343,45	
		Límite superior	397,85	
	Mediana	339,50		
	Mínimo	121		
	Máximo	750		
	Rango	629		
	Rango intercuartil	188		



**Tabla 90. Prueba de normalidad del fibrinógeno.**

	Kolmogórov-Smirnov		
	Estadístico	gl	Sig.
FIBRINOGENO	0,13	116	0,00



**Figura 48. Histograma representativo de fibrinógeno.**

## ANÁLISIS DE CORRELACIÓN.

Tras conocer las diferentes variables y la distribución de las muestras, se realiza un análisis de correlación para analizar el grado de asociación entre ellas.

Para realizar este análisis, cuando ambas variables tienen una distribución normal utilizaremos la medida de la correlación de Pearson. Sin embargo, cuando alguna de ellas no tenga una distribución normal, se utilizará la medida de la correlación de Spearman.

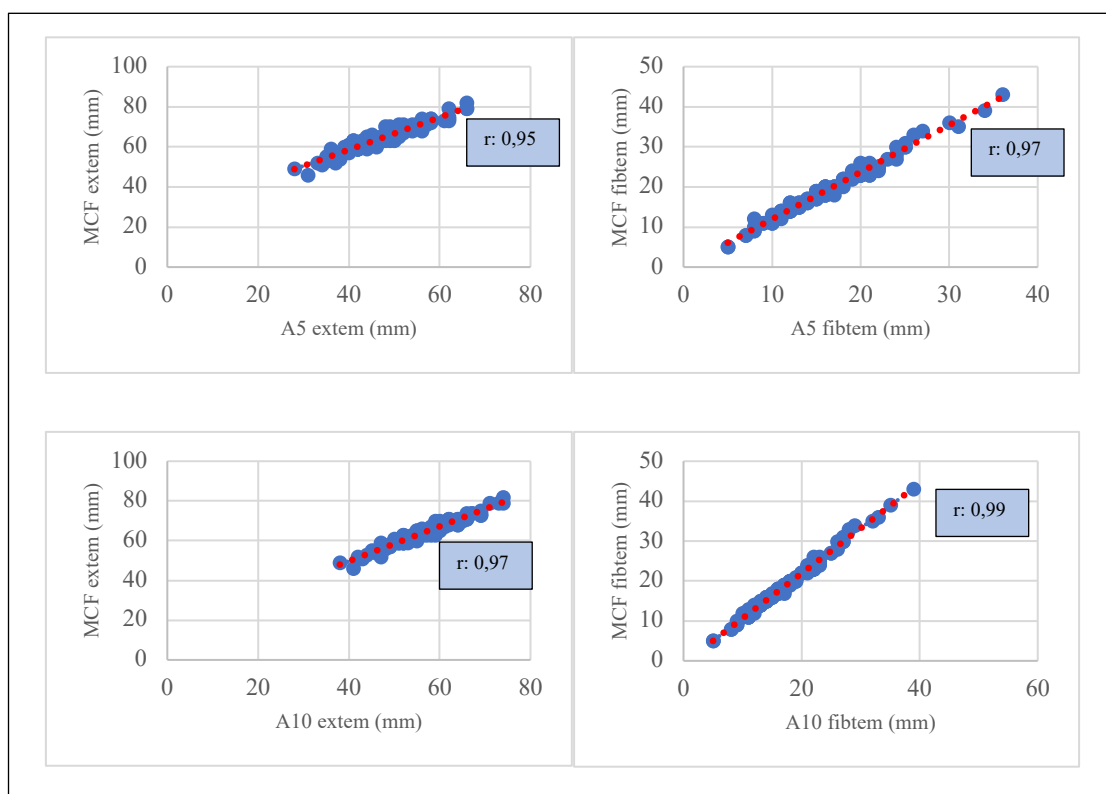
Cuando el coeficiente de correlación ( $r$ ) es positivo, la correlación entre las variables es positiva o directa (cuando una variable aumenta la otra también). Además, cuanto más cerca esté de 1, más fuerte es la correlación, y cuanto más cerca de 0, la correlación será menor (Figura 12).

Primeramente vemos la excelente correlación entre los parámetros precoces con el MCF, tanto en el exTEM como en el fibTEM (Tabla 91), representados por los diagramas de dispersión en la Figura 49.

**Tabla 91. Correlación de parámetro precoces de exTEM y fibTEM con MCF.**

Rho de Spearman		A10 exTEM	MCF exTEM	A10 fibTEM	MCF fibTEM
A5 exTEM	Coeficiente de correlación	0,995**	0,953**		
	Sig.(bilateral)	0,000	0,000		
	N	115	111		
A10 exTEM	Coeficiente de correlación		0,971**		
	Sig.(bilateral)		0,000		
	N		111		
A5 fibTEM	Coeficiente de correlación			0,994**	0,987**
	Sig.(bilateral)			0,000	0,000
	N			115	111
A10 fibTEM	Coeficiente de correlación				0,994**
	Sig.(bilateral)				0,000
	N				111

\*\*La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral). \*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).



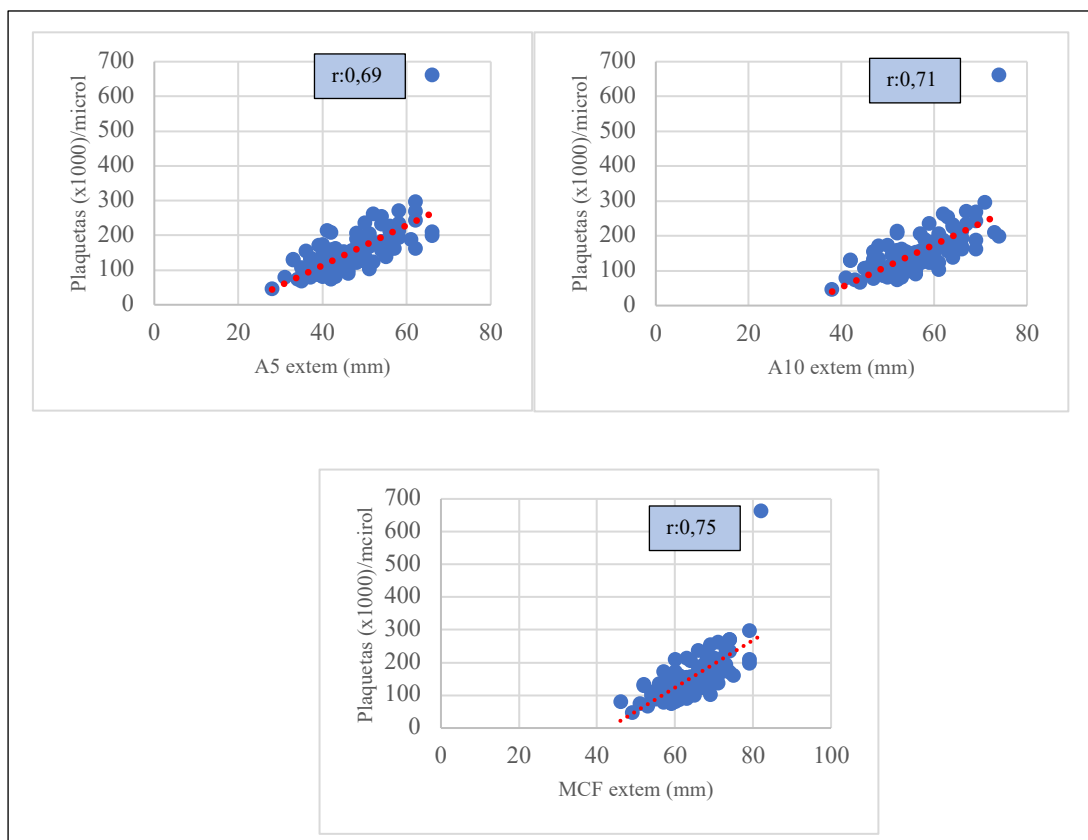
**Figura 49. Correlaciones entre parámetros precoces de CF (firmeza de coágulo) con MCF (exTEM y fibTEM).**

En las tablas 92, 93 y 94 se observa la correlación existente entre el plaquetas y el fibrinógeno con los diferentes parámetros de la tromboelastometría, con sus correspondientes diagramas de dispersión (Figuras 50, 51 y 52)

**Tabla 92. Correlación de las plaquetas y parámetros de la tromboelastometría- exTEM.**

Rho de Spearman		A5 exTEM	A10 exTEM	MCF exTEM
<b>PLAQUETAS</b>	Coefficiente de correlación	0,696**	0,715**	0,753**
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000	0,000
	N	115	115	115

\*\*La correlación es significativa en el nivel 0,01(bilateral)

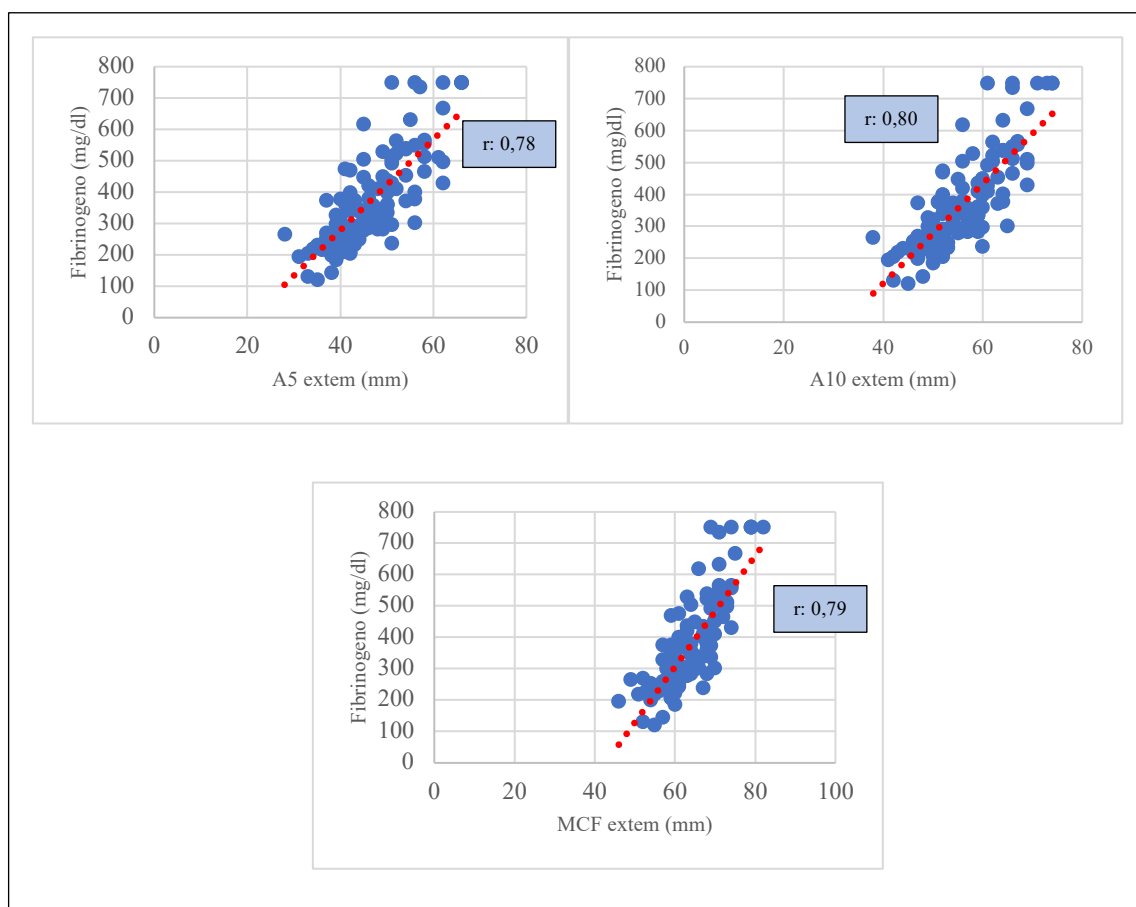


**Figura 50 . Correlaciones entre parámetros exTEM y las plaquetas.**

**Tabla 93. Correlación del fibrinógeno y parámetros exTEM.**

Rho de Spearman		A5 exTEM	A10 exTEM	MCF exTEM
<b>FIBRINÓGENO</b>	Coeficiente de correlación	0,782**	0,802**	0,796**
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000	0,000
	N	115	115	111

\*\*La correlación es significativa en el nivel 0,01(bilateral) \*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

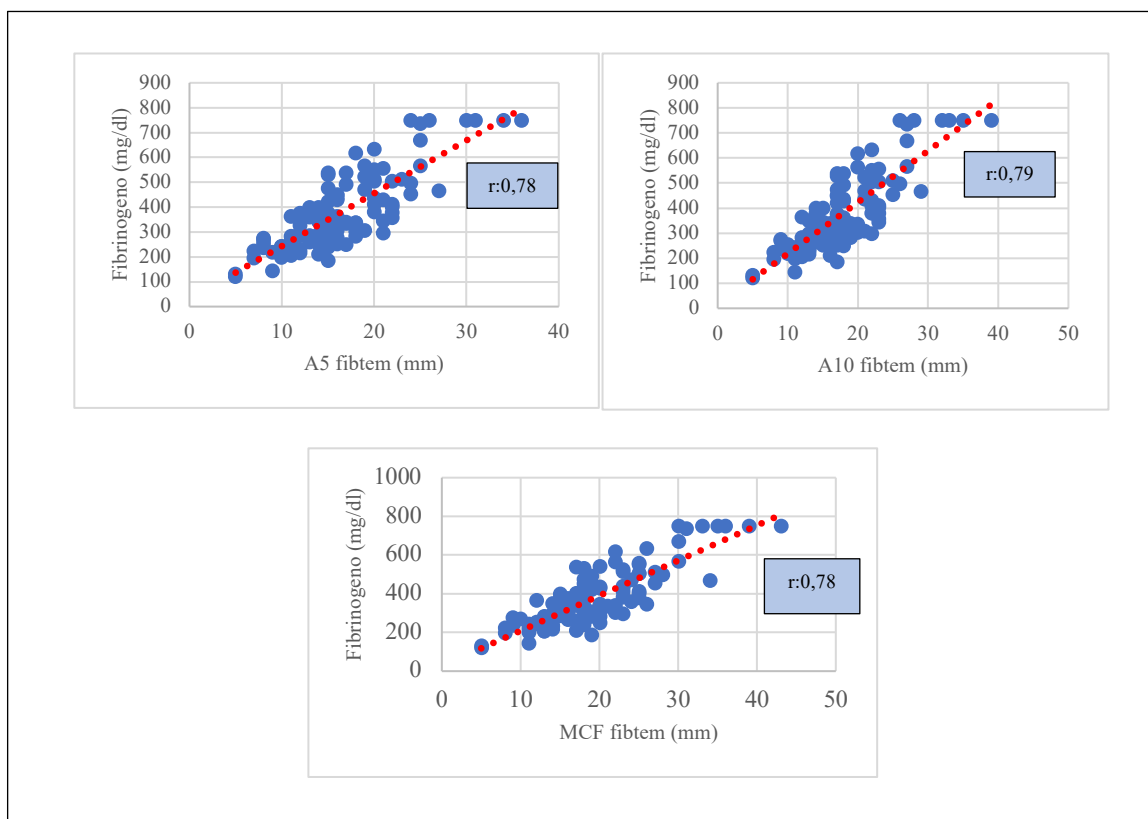


**Figura 51. Correlaciones entre parámetros exTEM y el fibrinógeno.**

**Tabla 94. Correlación del fibrinógeno con los parámetros fibTEM.**

Rho de Spearman		A5 fibTEM	A10 fibTEM	MCF fibTEM
<b>FIBRINÓGENO</b>	Coefficiente de correlación	0,784**	0,793**	0,785**
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000	0,000
	N	115	115	111

\*\*La correlación es significativa en el nivel 0,01(bilateral) \*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).



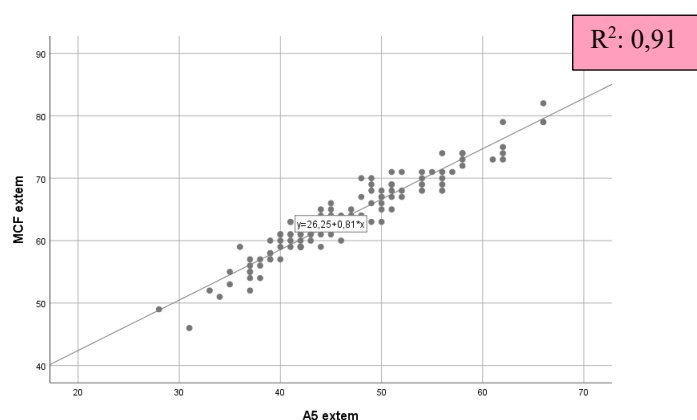
**Figura 52. Correlaciones entre parámetros fibTEM y el fibrinógeno.**

## ANÁLISIS DE REGRESIÓN.

Otro de los objetivos de esta tesis doctoral consiste en valorar la capacidad de predicción de los valores precoces del test viscoelástico (A5 exTEM y fibTEM) frente a los valores establecidos del MCF exTEM y MCF fibTEM, y así demostrar si los primeros pudieran ser válidos para guiar la terapia transfusional en diferentes contextos. Esto se ha evaluado mediante un análisis de regresión.

### \*MODELO DE REGRESIÓN DE A5 y MCF EXTEM

En la Figura 53 se muestra la gráfica de regresión lineal A5 exTEM y MCF exTEM.



**Figura 53. Gráfica de regresión lineal A5 exTEM/MCF exTEM.**

Esta gráfica de regresión lineal presenta un coeficiente de determinación  $R^2=0,91$ , el modelo es estadísticamente significativo ( $p<0,05$ ), es un modelo con buena capacidad predictiva.

De la gráfica anterior, se deriva la ecuación que nos permite calcular el MCF a partir del parámetro precoz, que sería el que conoceremos primero. O a la inversa, conoceríamos cual sería el parámetro precoz para un determinado MCF, que podríamos utilizar como punto de corte (Tabla 95).

**Tabla 95. Tabla de coeficientes para A5 y MCF exTEM.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	26,246	1,106	0,000
A5 exTEM	0,808	0,023	0,000
Ecuación	y: 26,24 + 0,80 x. MCF exTEM: 26,24 + 0,80 *A5 exTEM.		

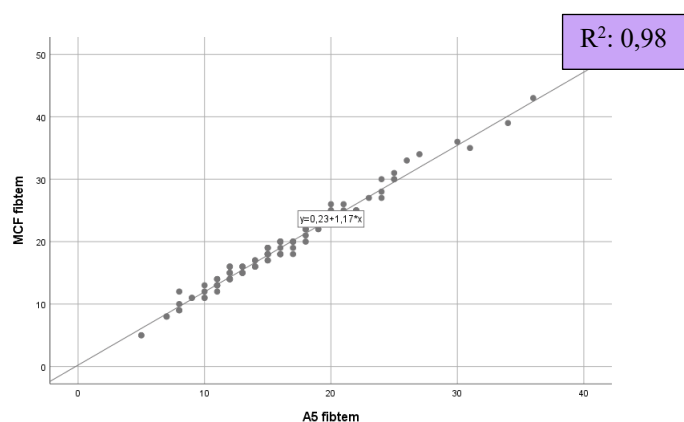
Teniendo en cuenta la ecuación anterior, se pueden definir los valores precoces del A5 exTEM, que corresponderían a un valor determinado MCF exTEM; es decir, qué valor de A5 predeciría el valor de MCF que nos interesa. La tabla 96 nos muestra cuales son estos valores predictivos.

**Tabla 96. Predicción de valores precoces del exTEM.**

MCF EXTEM	A5 EXTEM
45	23,45 (23)
40	17,2 (17)
35	10,95 (11)

**\*MODELO DE REGRESIÓN DE A5 y MCF FIBTEM**

En la Figura 54 se puede observar la gráfica de regresión lineal A5 fibTEM/MCF fibTEM



**Figura 54. Gráfica de regresión lineal A5 fibTEM/MCF fibTEM**



El cociente de determinación (regresión) es de 0,98 y el modelo es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), de nuevo es un buen modelo de predicción.

En la tabla 97, obtenemos la ecuación para calcular el MCF a partir del parámetro precoz; y el parámetro precoz para un determinado MCF.

**Tabla 97. Tabla de coeficientes para A5 y MCF fibTEM.**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	0,226	0,274	0,413
A5 fibTEM	1,173	0,16	0,000
Ecuación	<b>y: 0,22 + 1,17 x.</b> <b>MCF fibTEM: 0,22 + 1,17 *A5 fibTEM.</b>		

Teniendo en cuenta la ecuación anterior definimos de nuevo los valores de A5 fibTEM, que corresponderían a un valor determinado de MCF fibTEM que nos interesa conocer. Tabla 98.

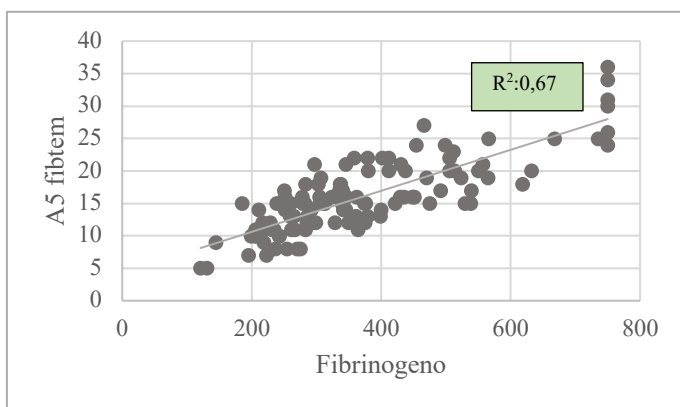
**Tabla 98. Predicción de valores precoces del fibTEM.**

MCF FIBTEM	A5 FIBTEM
22	18,6 (19)
12	10
9	7,5 (8)

**\*MODELO DE REGRESIÓN PARA PARÁMETROS FIBTEM Y FIBRINÓGENO**

El último objetivo de esta tesis doctoral es establecer puntos de corte para poder predecir la hipofibrinogenemia, de cara a su posterior utilidad clínica. No se ha realizado análisis de los puntos de corte respecto a la trombocitopenia ya que, en el contexto de la cirugía cardíaca, la valoración plaquetar depende de muchos factores que hacen esto muy dificultoso.

Para el análisis de la hipofibrinogenemia, se ha realizado un análisis de regresión lineal fibrinógeno/parámetros fibTEM, donde se presenta como variable que conocemos (x), el fibrinógeno, y como variables dependientes (y): el A5 fibTEM (Figura 55). Vemos como el cociente de determinación es de 0,67 por lo que se trata de un moderado ajuste.



**Figura 55. Regresión lineal fibrinógeno /A5 fibTEM.**

Según la tabla de coeficientes para el A5 fibTEM y la concentración de fibrinógeno (tabla 99), el modelo es buen predictor ( $p < 0,001$ ) y la ecuación sería:

**Tabla 99. Tabla de coeficientes para el A5 fibTEM y el fibrinógeno.**

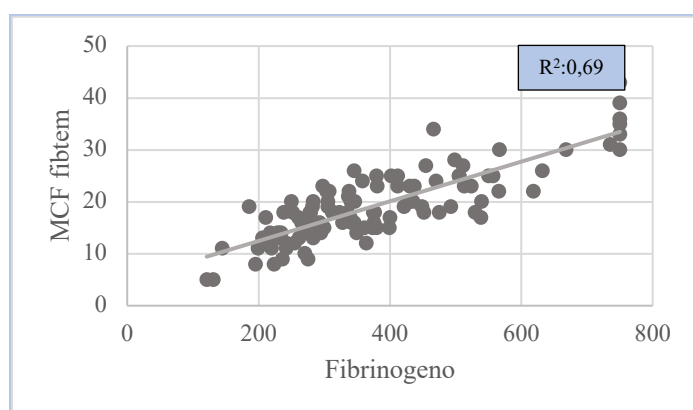
	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	4,29	0,82	<0,001
Fibrinógeno	0,03	0,002	<0,001
Ecuación	y: 4,29 + 0,03 x. A5 fibTEM: 4,29 + 0,03 *fibrinógeno.		

Teniendo en cuenta la ecuación anterior, podríamos calcular los valores del fibTEM que corresponderían a determinados valores de fibrinógeno. Tabla 100.

**Tabla 100. Predicción de valores del A5 fibTEM para detectar hipofibrinogenemia.**

FIBRINÓGENO	A5 FIBTEM
150 mg/dl	8,79 (9)
100 mg/dl	7,29 (7)

Para detectar la hipofibrinogenemia de 150 mg/dl con el MCF fibTEM, se realiza un análisis de regresión lineal fibrinógeno/MCF fibTEM (Figura 56). El cociente de determinación es 0,69. El modelo tiene buena capacidad de predicción ( $p < 0,05$ ).



**Figura 56. Regresión lineal fibrinógeno /MCF fibTEM.**

Según la tabla de coeficientes para el MCF fibTEM y la concentración de fibrinógeno (tabla 101), la ecuación sería:

**Tabla 101. Tabla de coeficientes para el MCF fibTEM y el fibrinógeno**

	Coeficientes no estandarizados		Sig
	B	Desv. Error	
(Constante)	4,82	0,98	<0,001
Fibrinógeno	0,03	0,002	<0,001
Ecuación	<b>y: 4,82 + 0,03 x.</b> <b>MCF fibTEM: 4,82 + 0,03 *fibrinógeno.</b>		

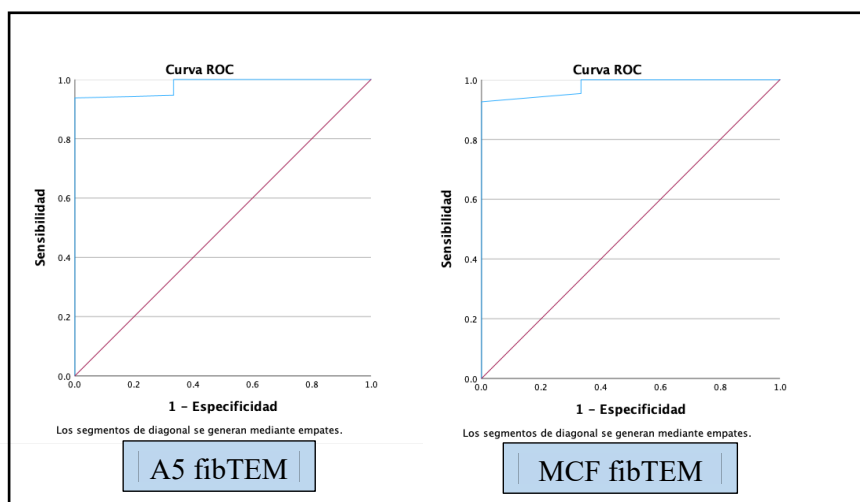
Con la ecuación anterior calculamos los valores MCF fibTEM que corresponderían a determinados valores de fibrinógeno. Tabla 102.

**Tabla 102. Predicción de valores MCF fibTEM para detectar hipofibrinogenemia.**

FIBRINÓGENO	MCF FIBTEM
100 mg/dl	7,82(8)
150 mg/dl	9,32(9)

CURVAS ROC

Se ha realizado las curvas ROC para discriminar a los pacientes con hipofibrinogenemia <150 mg/dl, obteniendo los siguientes resultados:



**Figura 57. Curvas ROC parámetros A5/MCF fibTEM para hipofibrinogenemia <150 mg/dl.**

**Tabla 103. Valores del área bajo la curva del A5 fibTEM y MCF fibTEM en el caso de la hipofibrinogenemia por debajo de 150 mg/dl.**

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
A5 fibTEM	0,98	0,18	0,005	0,94	1
MCF fibTEM	0,98	0,19	0,005	0,94	1

El área bajo la curva, tanto del A5 fibTEM como del MCF fibTEM, es de 0,98.

No se han realizado Curvas ROC para hipofibrinogenemia < 100 mg/dl debido a que en la muestra no hay ningún valor por debajo de esa cifra.



## **DISCUSIÓN**



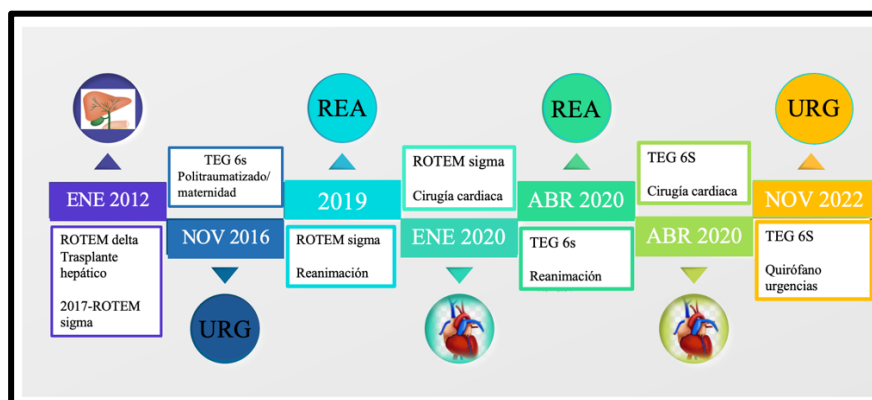


## 5.1.IMPACTO DEL USO DE TEST VISCOELÁSTICOS EN NUESTROS PACIENTES

### 5.1.1.TRANSFUSIONES

Con el desarrollo de cirugías como el trasplante hepático y la cirugía cardiaca se comenzó a identificar al sangrado y las alteraciones de la coagulación como un verdadero reto en la asistencia diaria del anesthesiólogo, aunque no es hasta la década de los 90 cuando empieza a ser más evidente la poca capacidad que tenían los test clásicos de laboratorio para guiar la terapia transfusional.

En el Hospital Universitario Cruces los test viscoelásticos no se incorporan a nuestra práctica habitual hasta el año 2012 en el contexto del trasplante hepático. Posteriormente se distribuyen de manera estratégica en diferentes escenarios clínicos como el área de atención del politraumatizado y el área de partos, no siendo hasta el año 2020 cuando se introducen en el contexto de la cirugía cardiaca (Figura 58).



**Figura 58. Desarrollo de los test viscoelásticos en el Hospital Universitario Cruces.**

Con el inicio de su utilización en el contexto del trasplante hepático se plantea la cuestión de si la transfusión de PFC para la corrección de las alteraciones analíticas en pacientes cirróticos, está justificada o si por el contrario habría que considerar la utilización de otros test que evaluaran las características cinéticas y viscoelásticas de la sangre.

A este respecto, Wang et al.<sup>66</sup> demostraron que la cantidad de PFC utilizada durante el trasplante hepático puede disminuirse notablemente con el uso de criterios de transfusión guiados con una prueba viscoelástica. Lo cual los llevó a apoyar la idea de cómo los test de laboratorio convencionales no reflejan el verdadero estado hemostático de estos pacientes, pudiendo conducirnos a un sobretratamiento con PFC.

Los resultados de esta tesis doctoral están en sintonía con la experiencia de Wang et al. Cuando observamos las tendencias intraoperatorias de los parámetros de laboratorio, tanto en el grupo guiado por los test convencionales como en el guiado por ROTEM, sólo la diferencia en el IP (%) es estadísticamente significativa a lo largo del tiempo. Como sospechábamos, en el grupo guiado por ROTEM, los niveles de IP son más bajos; lo cual podría hacernos pensar que los pacientes de este grupo presentarían una mayor tendencia al sangrado, sin embargo, no es así. Por lo tanto, sería innecesaria una sobrecarga de volumen para intentar optimizar el sistema hemostático puesto que no lo mejoraría y podría aumentar la pérdida de sangre y la necesidad de PFC y plaquetas<sup>104</sup>.

Como en el estudio de Wang, en la tesis doctoral podemos observar cómo tras la instauración de un algoritmo de transfusión guiado por test viscoelásticos, existe una disminución del número de pacientes a los que se les administra PFC, y una disminución de las unidades transfundidas intraoperatoriamente. Afirmación que ha sido corroborada por otros estudios realizados en este ámbito<sup>41,66,105-108</sup>.

Así mismo, se puede observar cómo esta disminución de la transfusión intraoperatoria se deriva en una disminución de la transfusión total, incluidas las primeras 24 horas, ya que en estas 24 primeras horas de postoperatorio no aumentan los requerimientos de PFC; no existiendo diferencias significativas en las transfusiones de PFC en las primeras 24 horas entre los dos grupos.

Los resultados de la tesis demostrarían como, además de disminuirse la transfusión de PFC, se disminuiría la transfusión de CH intraoperatoriamente, de nuevo sin aumentar los requerimientos en las 24 primeras horas, consiguiendo una disminución total de los mismos.

Este punto ha sido un punto controvertido a lo largo de los años y de esto se deriva la importancia de estos hallazgos.

Históricamente, se trabajó bajo la hipótesis de que la corrección de las alteraciones basales que se encontraban en estos pacientes en los test de laboratorio se traducían en una optimización de la coagulación del paciente, y por lo tanto, en una disminución del sangrado. Sin embargo, Massicotte et al en el año 2004<sup>109</sup> aportan nuevas vías de entendimiento en lo referente a todo este proceso.

Viendo la gran variabilidad que existía en la práctica habitual de los trasplantes hepáticos y como había grupos como el de Stanford, que aseguraban que los pacientes que recibían más de 4 CH veían disminuida la supervivencia a 1 año<sup>110</sup> parecía interesante identificar los factores de riesgo de la transfusión que podrían conducir a estrategias para disminuir dicha tasa de mortalidad.

En su estudio, Massicotte et al <sup>109</sup>, describen 3 variables relacionadas con el número de CH transfundidos: el INR basal, las plaquetas basales y la duración de la cirugía.

El INR basal es la variable más sensible, que va a identificar a los pacientes que requieran una transfusión de CH. La transfusión de PFC, en un esfuerzo por corregir el INR, no evita la transfusión de CH, sino que muchas veces sucede lo contrario.

Posteriormente, Nascimento et al<sup>108</sup>, han publicado que cuando se manejaban las transfusiones basándose en los test convencionales de laboratorio, la única variable que tenía una asociación moderadamente positiva ( $r: 0,67; p < 0,001$ ) con la transfusión de CH era la transfusión de PFC.

Por lo tanto, parecía plausible pensar que, al intentar corregir la alteración analítica, transfundiendo PFC, esto podría estar asociado a un aumento de la transfusión de CH.

Esta hipótesis había sido explorada en otros estudios<sup>109,111</sup>, en los que se apoya la idea previa de Massicotte de que la transfusión de PFC no sólo no disminuye la transfusión de CH, sino que aumenta dicha transfusión, ya que conduce al paciente a un estado de hipervolemia que aumenta la presión venosa central, la congestión venosa, y por lo tanto el sangrado. Demuestra así, como evitar la transfusión de PFC es la variable con mayor asociación con la no transfusión de CH, ya que la infusión agresiva de líquidos, incluido el PFC, puede aumentar en vez de prevenir la pérdida de sangre en estos pacientes<sup>112</sup>.

Estos datos apoyarían la idea inicial de que pruebas de laboratorio convencionales como el INR o el aPTT reflejan de una manera inadecuada el estado de la coagulación de estos pacientes, y cómo el intento de corregirlas puede conducirnos a un sobretratamiento<sup>113</sup>.

Wang et al<sup>66</sup> aunque defienden la idea de que al guiar la terapia con tromboelastografía, se disminuye la transfusión de PFC, no encontró una disminución significativa en la transfusión de CH. Wang afirmaba que, aunque los pacientes recibían menos PFC, no por ello resultaban infratratados, y que el hecho de que en sus dos grupos se habría mantenido un manejo restrictivo de los líquidos, hacía pensar que la disminución de las necesidades de CH se debía en mayor medida a la restricción de volumen por no sobretratar a los pacientes con el PFC, más que a la disminución del sangrado per se. Ciertamente es, que su investigación, aunque es un estudio aleatorizado, presenta una muestra muy limitada de pacientes. Sin embargo, se han publicado posteriormente más estudios como el de Lekerika et al<sup>112</sup> cuyos resultados reforzarían esta idea.

De aquí la importancia de los hallazgos de esta tesis doctoral, a favor de la disminución de CH al seguir una terapia guiada por tromboelastometría, coincidiendo nuestros resultados con los de otros estudios<sup>106,114-117</sup>.

Hallazgos similares nos encontramos en otros contextos clínicos. Mientras que en el contexto del politraumatizado o la hemorragia postparto se cuestionaba la efectividad clínica de los test viscoelásticos, la evidencia parecía clara en el contexto de la cirugía cardíaca. Así, Whiting et al<sup>118</sup> describen la existencia de una disminución significativa en

cuanto a la transfusión de CH, PFC y plaquetas. Estos hallazgos, unidos a todos los descritos anteriormente, que demostraban que existía una fuerte asociación de la transfusión de hemoderivados y los resultados clínicos adversos, les hizo afirmar que el manejo de las transfusiones con test viscoelásticos en determinados contextos era clínicamente rentable. Esto fue transmitido al Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) y de ahí surgen las Guías de Práctica Clínica en las que se recomienda el uso rutinario de pruebas viscoelásticas en cirugía cardíaca<sup>119</sup>.

Posteriormente, Deppe et al<sup>120</sup> describen como más de la mitad de los pacientes (53,9%) sometidos a cirugía cardíaca recibían transfusión de CH, un 15,7% de PFC y un 20,5% de plaquetas. En nuestra población parece que este porcentaje es incluso más alto, tratándose de un 61,9% en el caso de los CH, un 51,2 % en el caso del PFC y un 33% en el caso de las plaquetas. Llama la atención la altísima transfusión de hemoderivados en nuestra serie, sobre todo, en lo referente al PFC.

Esto probablemente se debe a que el uso profiláctico con PFC ha sido durante años una práctica habitual en el contexto de la cirugía cardíaca, ya que los resultados de los test convencionales de laboratorio, especialmente del estudio de coagulación, no estaban disponibles con facilidad.

En el metaanálisis de Deppe<sup>120</sup>, se describe como hay diferencias estadísticamente significativas en las transfusiones cuando se analiza si se han guiado o no por test viscoelásticos.

En el caso de los CH, describen una disminución del porcentaje de pacientes a los que se les ha transfundido, de un 59,2% a un 49,4% OR: 0,63 (0,50-0,78) ( $p < 0,0001$ ). La tesis doctoral corrobora totalmente estos datos, observándose cómo partiendo de un porcentaje del 71,42% de pacientes transfundidos en el grupo control, existiría una disminución muy llamativa de un 20% en los pacientes del grupo estudio ( $p < 0,05$ ). Vemos como, aunque se disminuía llamativamente la transfusión intraoperatoriamente (del 61,9% al 46,6%), esta disminución, no resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,09$ ); como tampoco lo fue en lo referente a las primeras 24 horas del postoperatorio. Sin embargo, al tener en cuenta la transfusión total, tanto intraoperatoria como en las 24

horas del postoperatorio, sí se dio una diferencia significativa en ambos grupos ( $p < 0,05$ ).

La disminución de la necesidad de CH nos llevaría a pensar que es probable que los pacientes del grupo estudio, hayan tenido un menor sangrado y un mejor control de la coagulación.

Llama la atención, en este sentido, como el PFC, no siendo el hemoderivado que más se transfundía, sí es el que más disminución presenta con la utilización de test viscoelásticos según Deppe<sup>120</sup>. En este caso, de ser un 23,9% los pacientes transfundidos en el grupo control, pasaron a ser un 8,7% en el grupo estudio ( $p < 0,001$ ). Esto, de nuevo, se ve corroborado por esta tesis doctoral en la cual, la transfusión total de PFC se ve disminuida de un 65,1% a un 36,2% ( $p < 0,01$ ). Debiendo tener en cuenta, dos aspectos muy importantes de estos resultados:

El primero sería que, en realidad, aunque se intenta comparar los test viscoelásticos con los test convencionales de laboratorio, en el contexto del grupo control, muchas veces se realizan transfusiones profilácticamente, y en este sentido, la transfusión va a depender del anestesiólogo. Esto como se ha comentado, es debido al largo tiempo que tardan los test convencionales en generar un resultado, obligándonos a tomar una decisión, basada en nuestra propia experiencia.

Por otro lado, es importante observar como la diferencia de pacientes transfundidos intraoperatoriamente es muy grande (de un 60,3% a un 19%;  $p < 0,01$ ), y debemos de tener en cuenta que, aunque al principio resultaba una limitación del estudio, los resultados nos han ayudado a hacer una valoración diferente a la esperada.

En el postoperatorio, no se han utilizado test viscoelásticos para guiar la terapia de transfusión. Esta se ha realizado, o bien guiada por test convencionales, o bien de una manera empírica, basada en la experiencia de los profesionales que manejan este postoperatorio. Aunque el número de pacientes transfundidos en el grupo estudio en las primeras 24 horas sea ligeramente mayor, vemos como claramente existe una diferencia estadísticamente significativa en el número global de pacientes transfundidos, siendo menor en el grupo estudio.

Lo mismo ocurre si valoramos las unidades transfundidas, se ha podido observar una diferencia estadísticamente significativa en el número de unidades de PFC durante el intraoperatorio, que aunque no la observamos durante las 24 horas del postoperatorio, se traduce en una disminución significativa en las transfusiones totales.

Por lo tanto, lo que inicialmente podría ser una debilidad del estudio se ha convertido en una fortaleza del mismo; a diferencia del contexto del TH donde los requerimientos de hemoderivados dentro del postoperatorio también se guiaron por tromboelastometría, en el contexto de la cirugía cardíaca no fueron así. Los resultados han demostrado que no se han visto aumentadas las transfusiones postoperatorias y que la disminución de transfusiones intraoperatorias realmente ha derivado en una disminución de las transfusiones totales.

En esta tesis doctoral, podemos observar cómo, en el contexto de la cirugía cardíaca, aunque el PFC no es el producto más transfundido, es el que más se reduce con la incorporación de los test viscoelásticos y cómo, además, en estos pacientes, no se aumenta la transfusión de CH, sino todo lo contrario, disminuye el número de pacientes transfundidos. Estos resultados, por lo tanto, estarían en la misma línea de los obtenidos en el TH.

Y como en el TH, por diferentes motivos, o bien de la fisiopatología de la enfermedad de base, o de la cirugía y las condiciones de esta en sí misma, la transfusión empírica de PFC, nos lleva de nuevo a una sobretransfusión, y a sus efectos adversos<sup>121-123</sup>. Por lo tanto, hay poca evidencia que pueda hacernos apoyar la transfusión profiláctica de PFC<sup>124</sup>.

Es amplia la evidencia que demuestra que la utilización de test viscoelásticos como monitorización de la coagulación en cirugía cardíaca, conduce a una disminución de la transfusión de CH y PFC<sup>125-127</sup>, y como estos debieran incorporarse en la práctica habitual.

Otro hemoderivado importante para el manejo de la coagulación perioperatoria, son las plaquetas. Existen estudios en los que se ha identificado la transfusión de plaquetas como un factor de riesgo independiente para la aparición de resultados adversos

postoperatorios<sup>128</sup>. Spiess et al<sup>129</sup> describen como, en pacientes sometidos a cirugía de bypass coronario, la transfusión de plaquetas se asocia a efectos adversos graves, incluso afirma que la probabilidad de muerte era cinco veces mayor en los pacientes que recibían una transfusión de las mismas.

En el contexto del trasplante hepático, el impacto de la transfusión de plaquetas está menos descrito, sin embargo, también existen autores que asocian su transfusión a peores resultados<sup>114</sup>.

Boer<sup>128</sup> describe como, la indicación del trasplante, la transfusión de plaquetas y la transfusión de CH eran factores de riesgo importantes que predecirían la supervivencia a 1 año. Por lo tanto, únicamente se aconsejaba la transfusión de plaquetas si el paciente tenía un sangrado importante<sup>130</sup>. Por otro lado, se pensaba que cuando el paciente sangraba y el recuento plaquetar era bajo, no existía otra alternativa a la transfusión de plaquetas, sin embargo, este concepto ha cambiado a lo largo de los años.

Hoy en día sabemos que la firmeza del coágulo, medida por el MCF del exTEM, está influenciada mayoritariamente por las plaquetas y el fibrinógeno<sup>131</sup> (en muy pequeña proporción por el factor XIII). Esta firmeza, puede mantenerse mediante el reemplazo de fibrinógeno durante severas trombocitopenias (30.000 plaquetas / $\mu$ l)<sup>132</sup>. Sin embargo, la transfusión de plaquetas dirigida a recuentos de alrededor de 50.000 plaquetas/ $\mu$ l mejora mínimamente la MCF exTEM del rotem<sup>133</sup>.

Esta es la razón por la que la evidencia está a favor de mantener los umbrales de transfusión de los test viscoelásticos sobre la formación y firmeza del coágulo. Esto ayudaría a prevenir transfusiones innecesarias en el paciente cirrótico; y parece que el aumento de los objetivos respecto a los niveles de fibrinógeno es capaz de mantener una buena firmeza del coágulo, a pesar de tener una plaquetopenia importante<sup>134</sup>, disminuyendo así la transfusión de plaquetas.

En los resultados de la tesis doctoral, en el contexto del TH, podemos observar como en el grupo cuya transfusión se ha guiado por test viscoelásticos, se transfunde



menos plaquetas tanto en número de pacientes transfundidos como en unidades transfundidas, sin embargo, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, coincidiendo esto con estudios previos<sup>105,107,108,115,135</sup>. Esta disminución es atribuible a la valoración de la funcionalidad del coágulo con el test viscoelástico, determinando muchas veces que no es precisa la transfusión, cuando si nos hubiéramos guiado por los test convencionales se hubiera transfundido. Sin embargo, como he mencionado anteriormente, la diferencia entre los dos grupos no es significativa.

No ocurre lo mismo en el contexto de la cirugía cardíaca, el número de pacientes al que se le transfunden plaquetas en este contexto ha aumentado de un 28,6% en el grupo control a un 37,9% en el grupo estudio, aunque de nuevo, estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Lo publicado hasta este momento es controvertido respecto a la transfusión de plaquetas. Aunque se encuentran publicados algunos metaanálisis donde se observa la disminución de plaquetas con los test viscoelásticos<sup>127</sup> en otros, sin embargo, no se refleja la disminución de transfusión de las mismas<sup>125</sup>.

La trombocitopenia y la disfunción plaquetaria se consideran la principal anomalía responsable del sangrado después de la CEC<sup>136-138</sup>. Tradicionalmente se consideraba que la activación de la coagulación se producía a través de la vía del contacto o vía intrínseca que activaba la trombina. Actualmente se sabe que también se estimula la formación de la trombina por la generación y activación de mediadores inflamatorios que favorecen la expresión sistémica del FT<sup>139</sup>. Estas alteraciones son dependientes del tiempo de CEC: a mayor duración, mayor disfunción<sup>140</sup>. Tanto la trombina como la plasmina y la heparina son potentes estímulos para la activación plaquetaria. Este hecho, junto con la disminución del número de plaquetas secundaria a la hemodilución asociada a la CEC, la hipotermia, y en muchos casos, el consumo previo de antiagregantes hace que el manejo de la plaqueta sea un punto débil en el mantenimiento de la hemostasia en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>141,142</sup>.

Además, la exposición a flujos turbulentos en algunas zonas de los circuitos de la CEC, tales como las de inserción de cánulas de drenaje, provoca que la sangre de los pacientes esté sometida a altas presiones y a flujos no fisiológicos<sup>143</sup>.

Cuanto mayor sea la exposición a estos flujos patológicos, mayor será el número de plaquetas activadas y, por tanto, más plaquetas quedarán adheridas al fibrinógeno, fenómeno lógico, debido a que las plaquetas con el receptor GPIIb/IIIa activado tienen alta afinidad por él. Así mismo, en el contacto con las superficies artificiales, la plaqueta perdería receptores plaquetarios de su superficie, como el GPIb, GPVI y GPIIb/IIIa, produciendo una disminución de la capacidad de adhesión plaquetaria y agregación al FvW y el colágeno, aumentando todo esto el riesgo de sangrado<sup>78,79</sup>.

La pérdida de receptores plaquetarios durante la CEC ha sido siempre un tema controvertido. Mientras algunos autores atribuían este déficit de receptores a la CEC<sup>144</sup>, otros defendían que no era la CEC la que alteraba la expresión de estos receptores, si no que se debía a factores extrínsecos como la heparina, la hipotermia y la fibrinólisis<sup>145</sup>.

En este sentido, Van Oeveran documentó como administrando aprotinina durante la CEC se podrían proteger los receptores GPIb/IX y G IIb/IIIa de la superficie plaquetar, mejorando de forma notable la hemostasia tras la CEC<sup>146</sup>.

Esto tendría sentido, bajo la hipótesis de que durante la CEC, la plasmina produce la activación plaquetaria y la escisión de los sitios de FvW y fibrinógeno, siendo todo ello responsable del éxito del agente antiplasmina, la aprotinina, en la reducción del sangrado posterior a la CEC; lo cual demuestra su capacidad para proteger/preservar el complejo GP Ib/IX y Complejo GP IIb/IIIa<sup>147</sup>.

Es por esto, por lo que se considera que la administración de un agente antifibrinolítico durante la CEC puede preservar la función plaquetaria y disminuir la necesidad de transfusiones<sup>148</sup>.

Por otro lado, sabemos que una limitación importante de las pruebas viscoelásticas es su insensibilidad a los efectos de los fármacos antiplaquetarios (p.ej. inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) e inhibidores del receptor de ADP (P2Y<sub>12</sub>). Esta limitación se debe a la generación de grandes cantidades de trombina en los test viscoelásticos que enmascaran los efectos de los fármacos antiplaquetarios, debido a que estimulan las plaquetas a través de la vía del receptor de trombina (receptor activado por proteasa (PAR) 1 y 4). Dado que la trombina es el activador más potente de las plaquetas, la

inhibición de otras vías (p. ej. la vía del ácido araquidónico o del ADP) no afecta a los resultados de la prueba viscoelástica en presencia de grandes cantidades de trombina.

Como se observa, son muchos los factores en el contexto de la cirugía cardíaca que afectan a la funcionalidad plaquetar, mientras que en los pacientes cirróticos, parece que los defectos en la función plaquetar son más un mito que una realidad<sup>149</sup>.

Teniendo en cuenta que las pruebas viscoelásticas no reflejan la hemostasia primaria, ni los defectos de adhesión de la plaqueta al endotelio, la valoración de la transfusión de plaquetas resulta más dificultosa en el contexto de la cirugía cardíaca frente al TH, ya que en la cirugía cardíaca los aspectos derivados de la CEC producen alteraciones en la hemostasia primaria, que no es posible valorar ni con los test viscoelásticos ni con los convencionales.

En contra de lo publicado por Bollinger<sup>124</sup>, que consideraba que había escasez de pruebas que respaldaran una transfusión profiláctica de plaquetas, se podría comprender en el contexto de la cirugía cardíaca que, dada la posibilidad de una alteración en la hemostasia primaria, con un test viscoelástico normal, ante un sangrado importante, se realizara una transfusión de plaquetas.

Cuando hacemos una evaluación de la coagulación con test viscoelásticos, sabemos que la valoración de las plaquetas está íntimamente ligada al fibrinógeno dado que ambos establecen la firmeza del coágulo. Además, sabemos que es un factor de coagulación importante, ya que la firmeza del coágulo evaluada por tromboelastometría aumenta con la concentración de fibrinógeno, independientemente del recuento de plaquetas<sup>150</sup>, por lo que el mantenimiento de sus niveles durante el trasplante hepático es crucial<sup>151</sup>.

El artículo publicado en la Revista Española de Anestesiología y Reanimación<sup>104</sup> derivado de esta tesis doctoral, señala de una manera clara como la utilización de test viscoelásticos conduce a mayores requerimientos de fibrinógeno en el contexto del trasplante hepático (Anexo 5). Así mismo, esta administración de fibrinógeno se asocia a una disminución de la transfusión de hemoderivados, sobre todo, PFC<sup>105</sup>.

Esto coincidiría con múltiples estudios previos<sup>105,108,114-116,135,152</sup> y podría atribuirse a la rapidez con la que se realiza el diagnóstico de la hipofibrinogenemia mediante los test viscoelásticos<sup>115</sup>, resultando importante en un contexto como el del TH, en el que la mayoría de los pacientes presentan niveles intraoperatorios descendidos<sup>153</sup>.

El tratamiento precoz de la hipofibrinogenemia en estos pacientes podría haber dado como resultado una mejor coagulación y una disminución del requerimiento transfusional general debido a que las concentraciones de fibrinógeno son a menudo bajas y no funcionales en pacientes cirróticos<sup>154,155</sup>.

Aunque según los resultados de esta tesis doctoral, la administración de fibrinógeno en una primera línea de tratamiento se asoció a una disminución en la transfusión de sangre<sup>104</sup>, un estudio multicéntrico en el que participó el Hospital Universitario Cruces, no pudo demostrar que la administración preventiva de fibrinógeno disminuiría las transfusiones de otros hemoderivados<sup>156</sup> debiendo dejar la misma únicamente en el contexto de un sangrado objetivado, como señalan las guías de práctica clínica<sup>5,157</sup>, ocurriendo lo mismo en la cirugía cardíaca como será expuesto posteriormente.

Mientras que otros factores de la coagulación y plaquetas se mantienen en un nivel aceptable durante un tiempo, ante un sangrado importante, el fibrinógeno es el primero en descender por debajo de niveles críticos<sup>158</sup>. La hipofibrinogenemia es un factor clave asociado a la coagulopatía durante la cirugía cardíaca, es por esto que si somos capaces de detectar este descenso, el tratamiento con fibrinógeno reduce el consumo de productos sanguíneos y del sangrado<sup>159,160</sup>.

En este sentido, los test viscoelásticos tienen una gran ventaja frente a los test convencionales porque son POCT y pueden ofrecernos un resultado de una manera precoz. Por lo tanto, utilizar estos test para evaluar la hemostasia de un paciente en el contexto de la cirugía cardíaca ha demostrado mejorar los resultados respecto a transfusiones<sup>161</sup>.

Parece que podría ser útil medir los niveles de fibrinógeno durante la CEC para estar preparados de cara a la transfusión del mismo<sup>91</sup>. Sin embargo, los estudios que

valoran los test convencionales durante la CEC para poder predecir los niveles de fibrinógeno de una forma precoz después de la misma son escasos y parece que con muchas diferencias entre los centros<sup>162</sup>. La publicación de un estudio retrospectivo de 1.077 cirugías cardíacas demostró una aceptable correlación ( $r = 0,78$ ) del fibrinógeno medido mediante test viscoelásticos con el medido con los test convencionales<sup>163</sup>. Por lo tanto, parece razonable que las guías de anestesia en cirugía cardíaca recomienden el empleo de test viscoelásticos en lugar de los test convencionales para la valoración del fibrinógeno<sup>164</sup>, tanto durante la CEC como después.

Los resultados de la presente tesis doctoral no muestran un mayor consumo de fibrinógeno, al guiarnos por test viscoelásticos, tal y como se aprecia en el contexto del TH. La explicación a esto podría deberse por un lado a que los niveles basales de fibrinógeno en el contexto del TH son menores a los presentes en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y por otro lado, la gran disminución de la trasfusión de PFC, en cierto modo, también se traduce en una disminución del aporte de fibrinógeno. Siendo el fibrinógeno un factor muy importante en la hemostasia que se sintetiza en el hígado, sería vital reponerlo en caso de que alcanzase unos niveles críticos. Al contrario que el sistema de generación de trombina, que pudiera equilibrarse con la disminución de los factores anticoagulantes, el fibrinógeno no tiene modulación posible y el organismo lo necesitaría inevitablemente para la formación del coágulo.

En el entorno de la cirugía cardíaca existen factores asociados a la hipofibrinogenemia, tales como: presentar unos niveles bajos de fibrinógeno previos, que se trate de una reintervención y el tiempo de CEC. Teniendo esto en cuenta, está descrito que, así como la mitad de los pacientes sometidos a cirugía de aorta muestran hipofibrinogenemia, únicamente el 20% de cirugía coronaria y cirugía valvular lo hacen<sup>91</sup>. Al tratarse en nuestro caso de cirugías programadas, la mayoría de los pacientes presentan patología coronaria y valvular, por lo que los requerimientos de fibrinógeno no han sido muy elevados, transfundiéndose únicamente a 6 pacientes (el 10,3% de los casos) en el grupo ROTEM, y 8 pacientes (12,7%) en el grupo control.

Otro punto de controversia que habría podido tener relación con los requerimientos del fibrinógeno es el punto de corte. En el contexto del TH se ha publicado recientemente un ensayo clínico en el que participó el Hospital Universitario

Cruces<sup>165</sup>, en el cual se valora si aumentando el objetivo del A10 fibTEM de 8 mm (que es la práctica habitual) a 11 mm disminuirían las necesidades de hemoderivados, en especial CH. El estudio concluye que usar como punto de corte un A10 fibTEM de 11 mm no reduce la transfusión de ningún hemoderivado. Por otro lado, en el contexto de la cirugía cardíaca Ranucci et al<sup>166</sup> establecieron como objetivos de MCF fibTEM de 22 mm (que corresponderían a fibrinógeno de 360 mg/dl) podrían llevar a menos requerimientos de PFC y CPP. Sin embargo, ellos mismos reconocen que objetivos más pequeños podrían ser igualmente efectivos, publicando posteriormente como el objetivo de un fibTEM  $\geq 14$  mm puede ser suficiente para mantener la hemostasia y prevenir una excesiva administración de fibrinógeno<sup>167</sup>.

Han sido numerosos los estudios desarrollados para encontrar un manejo y unos puntos de corte adecuados para el fibrinógeno con el objetivo de disminuir el sangrado y la transfusión de hemoderivados. Parece evidente que la suplementación dirigida con fibrinógeno basada en un algoritmo estricto no solo puede reducir el sangrado, sino también suprimir por completo el uso de hemoderivados<sup>85</sup>. Actualmente no está claro qué pacientes ni en qué escenario clínico específico deben recibir concentrados de fibrinógeno, ni cuál es el mejor momento para la administración.

Se conoce que, en ausencia de sangrado, la concentración de fibrinógeno se recupera espontáneamente en las siguientes 24 h a la cirugía<sup>168,169</sup>. Erdoes et al. establecen que la concentración de fibrinógeno en plasma aumenta a un ritmo casi constante de aproximadamente 0,08g/L por hora<sup>168</sup>. Debido a la respuesta proinflamatoria a la cirugía y la CEC, los niveles de fibrinógeno suelen elevarse por encima de los niveles preoperatorios y pueden superar los valores de referencia los primeros días del postoperatorio<sup>169</sup> es por esto por lo que en pacientes que no sangran, la idoneidad del uso profiláctico es cuestionable.

Los estudios sugieren que es más razonable administrar fibrinógeno en un paciente sangrante con hipofibrinogenemia comprobada<sup>168,170</sup>.

Así lo reflejan las guías de la Sociedad Europea de Anestesia (ESA), recomendando el tratamiento de la hipofibrinogenemia en pacientes con sangrado<sup>171</sup>. Las directrices existentes de la Asociación Europea de Cirugía Cardiorádica (EACTS) y la Asociación Europea de Anestesiología Cardiorádica (EACTA) no recomiendan la

administración profiláctica de fibrinógeno para reducir los riesgos de transfusión y hemorragia postoperatoria<sup>172</sup>.

Con la intención de analizar de una manera más precisa el manejo intraoperatorio con test viscoelásticos, se ha realizado un análisis de los parámetros analíticos en el momento del ingreso en UCI. Únicamente se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en dos de ellos: las plaquetas y el INR. Respecto a las plaquetas, el grupo estudio tiene al ingreso una menor cantidad (115.500/ $\mu$ l), sin embargo, este número es superior al objetivo analítico que está protocolizado en nuestra unidad, habiendo establecido el límite en 100.000/ $\mu$ l, aunque existen guías en las cuales se establece el límite en 50.000/ $\mu$ l<sup>82</sup>. Por otro lado, el INR es mayor en el grupo estudio (1,4), pero a su vez, está dentro de lo considerado aceptable por las guías, que establecen el punto de corte en 1,5. Queda así mismo demostrado, como se ha expuesto en los resultados, la no existencia de diferencias significativas en el sangrado entre los dos grupos, tanto en la primera hora, como en las primeras 24 horas.

Por lo tanto, podemos concluir, que los test viscoelásticos, han conseguido disminuir la transfusión de hemoderivados, encontrándose estos pacientes dentro de los límites de la normalidad a su llegada a la UCI.

### **5.1.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Esta tesis doctoral tiene también como objetivo identificar las variables que están relacionadas con la transfusión de los diferentes hemoderivados y así, en algunas ocasiones, ser capaces de optimizar estas variables para evitar en la medida posible la transfusión y en otras, ser capaces de predecirla.

Los hallazgos obtenidos en este aspecto se han convertido en otro punto fuerte de esta investigación. Predecir que pacientes tienen más posibilidades de sangrado y de transfusión puede ayudar a los anestesiólogos a manejarlos de una manera más efectiva y prevenir las complicaciones adversas derivadas<sup>173</sup>.

Durante años, se han publicado diferentes estudios evaluando factores preoperatorios o intraoperatorios, con resultados diferentes e incluso contradictorios.

Cywinski et al<sup>174</sup> analizaron retrospectivamente los datos de 804 pacientes sometidos a trasplante hepático y encontraron que el MELD (Model For End Stage Liver Disease) y el recuento de plaquetas se correlacionaban significativamente con la transfusión. Sin embargo, no pudieron diseñar un modelo para predecir el sangrado en un paciente determinado.

De Santis et al<sup>175</sup> analizan 166 trasplantes hepáticos entre 2001 y 2011. Parece que en esta serie concluye que el Child Pugh Score (CP) se asociaba al sangrado perioperatorio. Los pacientes clasificados en un grado más leve (A) sangraban menos que los más graves (B y C), por lo tanto, sería el grado de cirrosis hepática el principal predictor de sangrado. Sin embargo, en otros estudios<sup>174,176</sup>, el sistema MELD no se asoció a las necesidades de transfusión. Esto podría deberse a que el sistema MELD considera la función renal, reflejándose más la reserva fisiológica general del paciente, relacionándose así con la mortalidad perioperatoria, pero no con los requerimientos transfusionales. Por otro lado, el sistema CP nos brinda una evaluación global (clínica y de laboratorio) del estado funcional del hígado y las repercusiones de la cirrosis, como la HTP, que como veremos más adelante, sí que pueden asociarse al sangrado y a las necesidades transfusionales.



En el estudio de De Santis et al<sup>175</sup>, encontraron también asociación de la hemoglobina y el INR. Como era esperable, esta última variable es una variable controvertida. Como sucede en la mayoría de estos estudios retrospectivos publicados, no quedan claros los puntos de corte establecidos para la transfusión de algunos hemoderivados, y como parece que pasa en este estudio, objetivan que se aumenta la transfusión en pacientes con INR más altos, no teniendo estos hallazgos relación con la importancia de la coagulopatía previa en sí misma, sino con la sobretransfusión al intentar optimizar las pruebas de laboratorio patológicas.

Respecto al contexto de la cirugía cardíaca, parece que existen modelos más establecidos que nos ayudarían a prever las transfusiones. En 2006, se establece el TRUST score (Transfusion Risk Understanding Scoring Tool)<sup>177</sup>, con la intención de predecir la necesidad de transfusión en estos pacientes. Este modelo consistía en la valoración de ocho variables preoperatorias, algunas de las cuales como la edad, la hemoglobina preoperatoria y la urgencia de la cirugía se han repetido en modelos posteriores como el de Karkouti et al<sup>178</sup>, en el que pretendían discriminar a los pacientes susceptibles de recibir una transfusión masiva (entendida esta por más de 5 CH en las 24 primeras horas desde el inicio de la intervención quirúrgica). Este modelo incluía doce variables.

En esa línea, Ranucci et al<sup>179</sup> plantean un estudio para intentar conseguir un modelo de 5 variables. De aquí surge el modelo TRACK (Transfusion Risk and Clinical Knowledge), cuyas variables son: edad, peso, sexo, cirugía compleja y hematocrito preoperatorio. Como vemos, hay variables que se repiten en todos los modelos; esto tiene un importante significado clínico, ya que la optimización de estas variables y la identificación de estos pacientes podría tener un impacto en la terapia transfusional.

Las variables relacionadas con la transfusión de cualquier hemoderivado en esta tesis doctoral, en el contexto del TX hepático, fueron: el tiempo de clampaje, la hemoglobina preoperatoria, tener o no tener HTP, y pertenecer o no al grupo estudio. En el caso de la cirugía cardíaca, fueron: la creatinina basal, la hemoglobina preoperatoria y la dosis de heparina administrada en CEC.

Como puede observarse, la hemoglobina preoperatoria es una variable que aparece en los análisis multivariantes de los dos contextos quirúrgicos. Este hallazgo coincide con resultados publicados previamente, tanto en el TH como en la cirugía cardíaca. En el trasplante hepático la hemoglobina preoperatoria ya es definida como un predictor importante de los requerimientos sanguíneos, tanto de CH como de PFC y plaquetas<sup>175</sup>. Lo mismo ocurre en la cirugía cardíaca donde, como hemos visto, la hemoglobina preoperatoria se incluye como variable de los modelos de predicción más usados<sup>177,179</sup>.

Es lógico pensar que el estado basal del paciente respecto a la hemoglobina determina de alguna manera las transfusiones futuras, y por eso, este es un punto clave en el manejo de sangre del paciente (Patient Blood Management)<sup>180</sup>. Además, la anemia preoperatoria está asociada de forma independiente con peores resultados postoperatorios, por lo que la optimización preoperatoria de la hemoglobina se ha convertido en la piedra angular de los programas de gestión de sangre, incluyéndose dentro de las estrategias de prehabilitación quirúrgica<sup>181</sup>.

Dentro del contexto del TH, la existencia de HTP es otra variable que parece predecir una futura transfusión sanguínea. Estos hallazgos coinciden con lo publicado en los últimos años, en los que se señala a la HTP como contribuyente a la pérdida de sangre perioperatoria<sup>65,182</sup>. Múltiples centros han publicado sus experiencias sobre la disminución de las necesidades de transfusión de sangre, al aplicar una terapia de infusión de líquidos restringida, con el objetivo de prevenir la congestión venosa y el empeoramiento de la HTP<sup>112,183</sup>. Massicotte llevó este concepto un paso más allá, y realizó flebotomías preoperatorias con la intención de reducir la presión venosa central y reducir así las pérdidas sanguíneas<sup>184</sup>.

A pesar de la evidencia clínica indirecta, no hay estudios que proporcionen una relación directa del papel de la HTP en el sangrado durante el TH. La dificultad en la cuantificación de la HTP, por ejemplo, mediante mediciones del gradiente de presión venoso hepático (GPVH), es probablemente la responsable de esta falta de datos. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que la HTP juega un importante papel en el riesgo de hemorragia durante el TH.

Se ha demostrado que los niveles de FvW y CD 163 soluble en pacientes con cirrosis se correlacionan con el GPVH, pudiendo ser su cuantificación una manera indirecta y poco agresiva de medir la HTP<sup>185-187</sup>. Mientras que el FvW es liberado por las células endoteliales, tras su activación, el CD 163 soluble es la parte extracelular de un receptor de transmembrana específico de los macrófagos (las células Kupffer). Aunque son diferentes los mecanismos por los que cada uno de ellos se asocian con la HTP, sus niveles sanguíneos elevados se relacionan con una mayor pérdida de sangre y de necesidades transfusionales durante el TH, respaldando así la idea de que la HTP contribuye de manera importante a la pérdida de sangre perioperatoria y, en este sentido, todas las maniobras encaminadas a su disminución, o prevención del aumento, serían beneficiosas de cara a la disminución del sangrado<sup>96</sup>.

Otra de las variables asociadas a la transfusión en el contexto del TH es el tiempo de clampaje. La duración de la cirugía y, sobre todo, la de la fase anhepática ya se han descrito previamente como un factor de riesgo para el sangrado<sup>188</sup>. Se han publicado estudios<sup>189</sup> donde se comparaban dos técnicas quirúrgicas del TH, tales como el bypass venovenoso y la técnica piggyback. El uso de esta última acortó significativamente la fase anhepática, el tiempo operatorio total, y redujo los requisitos de transfusión. Aunque en nuestra serie, en todos los casos, la técnica utilizada fue la técnica piggyback, se puede observar con el resultado de estos estudios, que la duración de la fase anhepática está relacionada con la necesidad de transfusión, siendo en nuestra serie la duración de esta fase muy corta, con una mediana de 39 minutos.

Muchas condiciones preoperatorias y eventos intraoperatorios imprevistos provocan cambios complejos en la hemostasia espontánea del receptor; durante la fase anhepática, los niveles circulantes de PAI-1 se reducen, lo que lleva a un aumento de t-PA<sup>190</sup>. Además, algunos pacientes desarrollan una coagulopatía grave poco después de la fase de reperfusión, debido a una liberación acelerada de t-PA del endotelio del injerto, que provoca una fibrinólisis generalizada y un sangrado significativo. La liberación de heparina exógena del injerto extraído después de la heparinización del donante o de sustancias endógenas similares a la heparina del endotelio del injerto isquémico dañado, también puede desempeñar un papel en la coagulopatía durante la reperfusión<sup>191</sup>. Todos estos cambios intraoperatorios imprevistos hacen que la fase anhepática sea más larga y que haya mayor riesgo de coagulopatía.

Otro resultado importante de esta tesis doctoral es como en el contexto del TH, el hecho de seguir una terapia guiada por ROTEM es una variable asociada a la transfusión. Este es un hallazgo determinante de este trabajo, que será desarrollado posteriormente.

Respecto a la cirugía cardíaca, se obtienen también resultados interesantes. Uno de ellos ha sido la relación que existe entre transfusión y la insuficiencia renal. Ya se ha descrito que cuando un paciente presenta insuficiencia renal esta se convierte en un factor de riesgo que va a ir asociado al sangrado, sobre todo en contextos no quirúrgicos. Aunque durante años no se ha podido establecer el riesgo perioperatorio de sangrado en estos pacientes<sup>192</sup>, parece que actualmente este ha quedado evidente, sobre todo en el contexto de la cirugía cardíaca<sup>68,193</sup>. La fisiopatología de este sangrado es multifactorial y se atribuye sobre todo a una disfunción plaquetar y a una anemia crónica. El manejo de la insuficiencia renal en estos pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca es muy importante de cara a mejorar los resultados postoperatorios. De aquí la importancia de identificar a los pacientes de riesgo y posibilitar maniobras como la administración preoperatoria de eritropoyetina (EPO) dado que podrían mejorar los resultados globales de esta cirugía<sup>194</sup>.

El modelo que nos determinaría la transfusión de cualquier producto sanguíneo en el contexto de la cirugía cardíaca incluye la dosis de heparina en CEC. La asociación de esta variable y la aparición de esta dentro del modelo multivariante tiene una gran significación fisiopatológica y clínica.

La heparina inhibe la formación de trombina mediante la vía de la antitrombina III. Esta heparina inhibe la trombina sistémica pero no es capaz de inhibir la trombina adherida a las superficies. Durante la CEC el fibrinógeno y la fibrina se depositan en el circuito de la CEC, creando una superficie a la cual la trombina se adhiere rápidamente. Cuando la trombina se une al fibrinógeno/fibrina experimenta un cambio conformacional que la hace resistente a la inhibición del complejo heparina/ATIII<sup>195</sup>. De este modo, la trombina unida a la superficie permanece activa y continúa generando más trombina circulante. Así mismo, la trombina activa las plaquetas que por un lado se adhieren a la fibrina y al fibrinógeno y por otro, es la superficie de la membrana de estas plaquetas activadas una plataforma de fosfolípidos sobre la que se ensambla el complejo de protrombinasa y así se activa la formación de más protrombina a trombina. Como

resultado, se requiere de una dosis alta de heparina para prevenir la formación de un trombo rico en fibrina durante la CEC. Sin embargo, conocemos como las altas dosis de heparina no previenen la generación de trombina per se.

Durante el desarrollo temprano de la cirugía cardíaca se estableció empíricamente la dosis de heparina utilizada para prevenir la coagulación sanguínea en los circuitos de CEC. La dosis de heparina elegida fue la dosis mínima con la que no se produjo la coagulación dentro del circuito. En la mayoría de los centros donde se realiza cirugía cardíaca la dosis de heparina administrada antes de la CEC es de 300-400 UI/kg; administrándose dosis en bolos adicionales según sea necesario para mantener los niveles de ACT por encima de los 400 s.

Existe controversia sobre si la dosis de heparina per se y el sangrado posoperatorio están relacionados. Se han publicado trabajos en los que se administra heparina a los pacientes en función de la prolongación del ACT o del mantenimiento de una concentración plasmática específica de heparina<sup>196</sup>. Los pacientes que recibieron heparina en base al mantenimiento de su concentración específica en plasma recibieron un 32% más de la misma durante la CEC, pero la necesidad de transfusión de hemoderivados fue menor. Este grupo de pacientes tuvo una mejor supresión de la activación de la trombina y fibrinólisis, niveles más altos de FV, FVIII, fibrinógeno y ATIII, y como consecuencia menor sangrado postoperatorio<sup>197</sup>. Sin embargo, existen otros estudios donde parece que el aumento del sangrado está asociado a altas dosis de heparina durante la CEC<sup>198</sup>.

Por lo tanto, la dosis óptima de heparina que se utiliza durante la CEC sigue siendo discutible. Es posible que un manejo basado en la concentración de heparina asociado con dosis más altas de esta resulte en una mejor supresión tanto de la coagulación como del sangrado postoperatorio; siempre que su efecto anticoagulante se neutralice adecuadamente después de la CEC. Además, dosis bajas de heparina pueden hacer que se genere más trombina, lo que a su vez, puede llevar a que las plaquetas sean hemostáticamente disfuncionales, creando así un riesgo aumentado de sangrado post CEC.

En general, se puede decir que las respuestas individuales de los pacientes a la heparina varían y su manejo, en ocasiones, resulta complicado.

Por otro lado, el sulfato de protamina es el agente utilizado para revertir la anticoagulación inducida por la heparina al final de la CEC. Este punto es también clave en el manejo de la coagulopatía en el contexto de la cirugía cardíaca, ya que si es complicado encontrar el equilibrio en la anticoagulación de los pacientes, lo es así mismo la reversión de la anticoagulación generada intencionadamente durante la CEC .

Desde el comienzo del siglo XX ya se describen los efectos hemostáticos de la protamina, incluida su capacidad neutralizante sobre las propiedades anticoagulantes de la heparina<sup>199,200</sup>. Sin embargo, se demostró que, paradójicamente, la adición de cantidades crecientes de sulfato de protamina a la sangre prolongaba el tiempo de coagulación<sup>201</sup>, y se producía una interferencia de la conversión de protrombina en trombina<sup>202</sup>. Se hizo así evidente como la dosificación de protamina es crucial para evitar que se cree un efecto anticoagulante<sup>201</sup>.

El uso y la dosificación de protamina, sigue siendo un tema controvertido actualmente, y con frecuencia se basa en prácticas locales y experiencias individuales en lugar de en la evidencia, siendo común administrar protamina adicional en pacientes que presentan sangrado, mientras que el origen de la coagulopatía y el sangrado microvascular la mayoría de las veces no están relacionados con la heparina residual. El desconocimiento de las propiedades anticoagulantes del exceso de protamina puede dar lugar a hemorragias prolongadas y a mayores necesidades de transfusión<sup>203</sup>.

Es por esto por lo que las recomendaciones actuales, así como las guías de práctica clínica<sup>172,204</sup>, recomiendan el uso de la titulación de protamina, y evitar proporciones de dosificación de protamina a heparina superiores a 1, aunque con bajos niveles de evidencia. En la evidencia disponible para las estrategias de dosificación de protamina, hay un interés creciente en la medición de la concentración de heparina en sangre, y en la aplicación de algoritmos de heparinización que nos lleven a individualizar las estrategias de la dosificación de heparina y protamina en cirugía cardíaca, y con ello, preservar la hemostasia<sup>203</sup>.

Todo ello complica en gran manera el control de las transfusiones en la cirugía cardíaca, independientemente del tipo de estudio de hemostasia realizado.

Aunque la mayoría de las investigaciones que se han realizado para discriminar a los pacientes con posibilidad de ser transfundidos sólo tienen en cuenta la transfusión de CH<sup>178,179</sup>, en esta tesis doctoral, también se tienen en cuenta las variables que determinarían la transfusión de hemoderivados, intentado diseñar un modelo que mejor predeciría la transfusión de cada uno de ellos.

Respecto a la transfusión de PFC llama la atención como la variable de pertenencia al grupo estudio está asociada a dicha transfusión en ambos contextos. Esto es una fortaleza de la presente tesis doctoral. El hecho de que en ambos grupos pertenecer al grupo control se asocie a la transfusión de PFC nos refuerza la idea de la necesidad de guiar la terapia con test viscoelásticos para la optimización de la terapia transfusional. Refuerza este hallazgo lo anteriormente descrito de cómo en los pacientes cirróticos los test viscoelásticos tienen un potencial significativo para informar y mejorar su manejo hemostático demostrando la alteración de sus parámetros una correlación con el riesgo de hemorragia en el trasplante hepático y en otros contextos<sup>205</sup>. Así mismo, en el contexto de la cirugía cardíaca, los test viscoelásticos ofrecen una visión global de forma precoz, ayudándonos a la toma de decisiones y evitando transfusiones innecesarias.

Existen, además, otras variables señaladas por el análisis multivariante que determinarían la transfusión de PFC, en el contexto del TX: el tiempo de la fase anhepática, la natremia preoperatoria y el fibrinógeno preoperatorio. En el caso de la cirugía cardíaca, el ACT basal y el pH tras el desclampaje aórtico.

Como se ha mencionado anteriormente, la duración de la fase anhepática, así como la duración del tiempo de isquemia caliente, están descritas como factores de riesgo para el sangrado y transfusión de hemoderivados<sup>97,98,188</sup>.

Aunque es cierto que en nuestros dos grupos no hubo diferencias significativas respecto a estos tiempos, cuando se realiza el análisis multivariante, el tiempo de fase anhepática tiene una asociación positiva con la transfusión de PFC, lo cual iría en la misma línea con lo publicado anteriormente.

Al analizar el modelo multivariante en el contexto del TH, encontramos como la natremia preoperatoria está asociada a la transfusión. Además, como será señalado posteriormente, el sodio aparece también en el modelo multivariante predictor de la transfusión de CH.

Aunque la natremia preoperatoria no aparece en el modelo multivariante de la cirugía cardíaca, hay que señalar, que sí aparecía en el modelo bivariante asociada a la transfusión de PFC ( $p=0,02$ ).

En el caso del TH, se trata de una asociación inversa, es decir, el descenso de los niveles de sodio, es decir, la hiponatremia, aumentaría la transfusión de PFC.

La hiponatremia, en el contexto de la cirrosis, está definida como niveles  $\leq 130$  mEq/dl<sup>206</sup>. Y su existencia durante cualquier momento antes del TH se ha asociado con resultados adversos postrasplante, incluso cuando se ha resuelto la misma<sup>207</sup>. En las cirrosis avanzadas esta es una complicación frecuente relacionada con la incapacidad del riñón de eliminar agua libre y así tener mayor retención de agua respecto al sodio, generando por lo tanto una hiponatremia e hipoosmolalidad<sup>208</sup>. Los niveles de sodio bajos están relacionados con la ascitis, la alta frecuencia de encefalopatía hepática, la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal<sup>206</sup>. Es decir, la hiponatremia está relacionada con la severidad de la cirrosis<sup>208</sup>.

En las últimas décadas se ha demostrado una asociación entre la hiponatremia pretrasplante e incremento de la morbilidad postrasplante, incluyendo prolongación tanto de la estancia en UCI como la hospitalaria, aumento de complicaciones neurológicas, fallo renal e infecciones<sup>209</sup>. Tanto es así que tras publicarse la existencia de una relación entre la hiponatremia y una mayor mortalidad en la lista de espera<sup>210</sup> se sugirió la integración de los niveles de sodio en el MELD porque se pensó que de esta manera se estimaba mejor la mortalidad y la morbilidad perioperatoria que el MELD solo<sup>211</sup>.

Los pacientes con hiponatremia presentan una alta mortalidad no solo durante el tiempo que están en la lista de espera, sino que también tienen un riesgo aumentado de complicaciones y mortalidad después del trasplante<sup>210,212</sup>.



Este aumento de complicaciones y mortalidad además de estar asociado a los niveles bajos preoperatorios de sodio está asociado a los cambios bruscos del mismo durante la intervención quirúrgica<sup>213,214</sup>; de hecho, los pacientes con sodios bajos pretrasplante son más susceptibles de presentar ascensos bruscos del mismo intraoperatoriamente.

Por lo tanto, parece que los pacientes hiponatémicos, que serían los pacientes con cirrosis más avanzada, tendrían más predisposición a los malos resultados tras el trasplante. Sin embargo, no se ha podido encontrar una causalidad directa entre la hiponatremia y el aumento de la morbimortalidad.

A pesar de que no existen estudios donde se demuestra una asociación directa entre la hiponatremia y la transfusión de PFC, si los hay que demuestran una asociación entre la administración de PFC y CH con la variación del sodio intraoperatorio, debido al sodio que contienen estos productos<sup>214</sup>. Sobre todo, el PFC que debido a su solución de preservación de citrato de sodio, contendría altas concentraciones del mismo (172+/- 7 mmol/L)<sup>215</sup>.

Por lo tanto, la transfusión innecesaria de PFC en pacientes con cirrosis avanzada, cuyos niveles de sodio están habitualmente descendidos, nos llevaría a un aumento innecesario de la concentración de sodio con sus consecuentes efectos adversos. De este modo, los malos resultados postrasplante estarían más relacionados con la severidad de la enfermedad que con la hiponatremia en sí misma. Además cuando se ha valorado la asociación de indicadores de enfermedad hepática severa, como la hiponatremia y la ascitis, con los requerimientos transfusionales y el uso de vasopresores intraoperatorios, se ha encontrado asociación de la ascitis con los mismos, pero no con los niveles bajos de sodio<sup>216</sup>.

En el caso de la cirugía cardíaca, es la hipernatremia la que está asociada a la transfusión. Es conocido como las concentraciones séricas de sodio son de una importancia crítica en la regulación de la osmolalidad sérica y el volumen intracelular también en la cirugía cardíaca. Además, el proceso patológico de la insuficiencia cardíaca que sufren muchos de estos pacientes y su tratamiento contribuyen a las anomalías en la

concentración sérica de sodio. El mecanismo compensatorio para la insuficiencia cardíaca aguda y el síndrome de bajo gasto cardíaco incluyen un aumento en la producción de hormona antidiurética (ADH) y la subsiguiente hiponatremia. Por otro lado, los pacientes que se someten a cirugía cardíaca están predispuestos a desarrollar hipernatremia debido a la administración de soluciones hipertónicas y la pérdida renal de agua libre secundaria a diuréticos<sup>217</sup>. Esta hipernatremia se desarrolla en 12 a 28% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca; está relacionado con una considerable morbilidad y contribuye a un riesgo elevado de mortalidad de 7 a 19 %<sup>218,219</sup>.

A pesar de que en la literatura no está descrita de una manera clara la asociación de la hipernatremia con la transfusión de PFC, recientemente se ha publicado un estudio donde se evalúa el impacto de los niveles preoperatorios de sodio en diferentes intervenciones traumatológicas. En este estudio se encuentra como los pacientes con niveles anormales de sodio tienen mayor riesgo de tener una estancia hospitalaria prolongada, y más número de efectos adversos como las infecciones quirúrgicas, las transfusiones de sangre, infecciones por *Clostridium difficile* y las reintervenciones. El impacto fue especialmente pronunciado para la hipernatremia, que se asoció con tasas significativamente altas de ventilación prolongada (OR: 3,5), complicaciones cardíacas (OR: 2,4) y mortalidad (OR:4,7)<sup>220</sup>.

En base a lo publicado, es difícil establecer una asociación directa entre los niveles de sodio y la transfusión de PFC, pero queda claro el aumento de la morbimortalidad en pacientes con disnatremia preoperatoria.

Respecto al TH, la última variable que forma parte del modelo obtenido para la transfusión de PFC es el fibrinógeno basal. La asociación de fibrinógeno preoperatorio con la transfusión de hemoderivados es un hallazgo defendido con anterioridad por otros autores<sup>221</sup>.

A diferencia de los otros factores de la coagulación, los niveles de fibrinógeno disminuyen solo en la enfermedad avanzada<sup>222</sup>. El nivel plasmático mínimo de fibrinógeno necesario para prevenir el sangrado en los pacientes cirróticos aún no se ha

establecido definitivamente. Con base a los resultados de un estudio prospectivo, Nadim et al recomendaban niveles de 1 a 1,5 g/L antes de realizar los procedimientos quirúrgicos<sup>223</sup>.

Con todo esto, es lógico pensar como si el fibrinógeno bajo es un marcador de daño hepático avanzado, su disminución pueda prever una mayor transfusión de PFC. Este hecho sería más evidente cuando realizamos una terapia hemostática no guiada por test viscoelásticos, debido a que estos test han demostrado una gran correlación entre los parámetros fibTEM y los niveles de fibrinógeno<sup>224</sup>, pudiendo así detectar la hipofibrinogenemia de una manera precoz, tratándola con fibrinógeno.

Respecto a la cirugía cardíaca, además de pertenecer al grupo estudio, el modelo multivariante señala el ACT basal y el pH tras el desclampaje como otras variables predictoras de la transfusión de PFC.

La acidosis tras el desclampaje estaría asociada a la transfusión de PFC. Durante las intervenciones de cirugía cardíaca son diferentes los mecanismos que pueden conducir a la acidosis: isquemia-reperfusión del corazón y el pulmón durante la CEC, isquemia-reperfusión asociada a enfriamiento-calentamiento, suministro inadecuado de oxígeno durante la CEC, bajo gasto cardíaco antes y después de la CEC. Todos estos factores son determinantes de la acidosis metabólica, cuyo marcador es una formación aumentada de lactato. Ranucci et al<sup>225</sup> determinaron en su estudio como incluso un grado moderado de acidosis (pH: 7,35) se asociaba significativamente con mayor sangrado postoperatorio en pacientes de cirugía cardíaca.

Un pH anormal produce alteraciones hemostáticas que afectan al sistema de la coagulación desde diferentes puntos. La actividad del factor VII disminuye un 90% con un pH de 7 en comparación con un pH de 7,4<sup>226</sup>. De esta manera, se ve inhibida la fase de iniciación de la generación de trombina. Así mismo se ve afectada la fase de propagación<sup>227</sup> debido al efecto inhibitor sobre los factores V, VIII, IX y X. Otros estudios<sup>228</sup> refieren como la acidosis severa induce una disminución en los niveles de fibrinógeno y plaquetas. Y finalmente, la acidosis aumenta la fibrinolisis<sup>229</sup>. En general, la coagulopatía inducida por acidosis implica la generación de trombina, la firmeza del coágulo y la hiperfibrinólisis<sup>225</sup>.

También la hiperlactacidemia, al igual que la acidosis presentan una asociación independiente con el sangrado postoperatorio.

Ranucci et al<sup>225</sup> explican como durante la cirugía, y especialmente durante la CEC, se intentaron corregir los valores de pH intraoperatorio con dosis variables de bicarbonatos, consiguiéndose finalmente un patrón de “acidosis metabólica corregida” donde el pH vuelve a la normalidad a menos que las condiciones hemodinámicas que conducen a la hiperlactacidemia sigan deteriorándose. A pesar de esto, los pacientes con esta acidosis metabólica corregida mostraban una mayor tendencia al sangrado, sin diferencias significativas con respecto a los que presentaban acidosis además de hiperlactacidemia. Por lo tanto, la corrección de la acidosis con bicarbonatos no parece limitar el deterioro de la coagulación inducido por la acidosis. Hay que subrayar en este sentido que ya existían estudios en animales con resultados similares<sup>228</sup> basados en pruebas viscoelásticas, en los que tras la recuperación de la acidosis a un valor de pH normal, no hubo recuperación de la coagulación.

Por lo tanto, como demuestran los resultados de esta tesis doctoral, el pH obtenido tras la CEC tiene una asociación con alteraciones hemostáticas y en este caso, con la transfusión de PFC.

La última variable que aparece en el modelo de predicción para la transfusión de PFC es el ACT basal. El ACT es una prueba no específica que se utiliza para evaluar la adecuación de la heparinización sistémica y su valor puede estar influenciado por muchos factores. La esencia de esta prueba es activar completamente la cascada de coagulación intrínseca y medir el tiempo que tarda en generarse un coágulo de fibrina<sup>230</sup>. El valor ACT es el tiempo que tarda la muestra de sangre total en formar un coágulo que se detecta fotópica o electromagnéticamente. Se trata de una prueba muy poco específica, existiendo muchas variables (la hipotermia, la hemodilución, la hipofibrinogenemia, etc.) que podrían alterar sus lecturas. No resulta extraño pensar que ante ACTs alargados, que pudieran determinar de base un estado de la coagulación deteriorado posteriormente las necesidades de transfusión de PFC pudieran ser mayores.

Respecto al modelo multivariante asociado a la transfusión de CH, en el caso del trasplante hepático, las variables son: la natremia del donante, la alaninoaminotransferasa

del donante (GPT), la natremia preoperatoria y la hemoglobina preoperatoria. La hemoglobina preoperatoria se encuentra en ambos modelos de predicción de nuevo.

Como observamos, la valoración de la hemoglobina preoperatoria es muy importante en ambos contextos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica recientemente un documento señalando la relevancia de desarrollar programas de manejo de los productos sanguíneos en los pacientes (Patient Blood Management-PBM)<sup>231</sup>.

Desde sus orígenes como una estrategia para los pacientes quirúrgicos, el PBM ha evolucionado hasta convertirse en un paradigma de atención integral para controlar la anemia y preservar la sangre propia, siendo este su objetivo fundamental. El objetivo de este programa es reducir la pérdida perioperatoria de sangre, la necesidad de CH, la morbilidad, la estancia y morbilidad hospitalaria, al mismo tiempo que se ahorran recursos y se reducen los costes<sup>232</sup>.

Para esto, se apoya en tres pilares fundamentales: por un lado la detección de rutina, evaluación, diagnóstico y manejo de la anemia y deficiencia de hierro. Esto estaría directamente relacionado con los resultados de esta tesis doctoral. El hecho de que la hemoglobina preoperatoria se encuentre relacionada con la transfusión posterior de CH y se incluya en los modelos de predicción explica la importancia de esta variable y como su optimización nos podría conducir a mejores resultados en nuestros pacientes.

El segundo pilar de este programa se basa en la identificación y gestión de los factores de riesgo para el sangrado, la minimización de la pérdida de sangre y el impacto de la coagulopatía. En este pilar se apoya la realización de modelos de identificación de los factores de riesgo asociados a cada contexto y como queda expuesto en la presente tesis doctoral, la utilización de test viscoelásticos, con el objetivo de disminuir el impacto de la coagulopatía y mejorar el manejo de los hemoderivados.

Por último, el tercer pilar se apoya en mejorar las condiciones de salud del paciente (cardiovasculares, respiratorias, renales) para permitir un umbral de transfusión más bajo, es decir, optimizar la tolerancia fisiológica específica del paciente a la anemia.

Aunque la OMS define la anemia como una concentración de Hb <13 g/dL para hombres y <12 g/dL para mujeres no embarazadas, un umbral de Hb de 7 a 8 g/dL se considera adecuado evitando así transfusiones innecesarias<sup>232</sup>.

Se han realizado numerosos estudios en relación con la estrategia de transfusión óptima en cirugía cardíaca.

El estudio TRACS, un ensayo prospectivo con 502 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, demostró la equivalencia de una estrategia de transfusión perioperatoria restrictiva (Hcto>24%) frente a una estrategia más liberal (Hcto < 30%), en términos de mortalidad y morbilidad a los 30 días<sup>233</sup>.

El reciente ensayo, TRICS III con 5243 pacientes de cirugía cardíaca fueron aleatorizados en un grupo de transfusión restrictiva (Hb<7,5 g/dL) o liberal (Hb <9,5 g/dl), y no encontraron ninguna diferencia en mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal de nueva aparición. Sin embargo, se transfundieron el 52,3% de los pacientes del grupo de umbral restrictivo, con una tasa de mortalidad del 3%, frente a los 72,6% de los del grupo de umbral liberal con una tasa de mortalidad del 3,6%<sup>234</sup>. Es más, cuando se hizo el seguimiento a 6 meses se confirmó la seguridad de la estrategia de transfusión restrictiva<sup>235</sup>.

Según estos resultados, una estrategia liberal no es superior a una estrategia restrictiva, y se asocia con un mayor consumo de CH. La transfusión de CH debe individualizarse según el paciente. El entorno clínico, más que el valor absoluto de Hb es importante para tomar la decisión de transfundir o no. Los factores clínicos relevantes que intervienen en el proceso de toma de decisiones son los índices que valoran el suministro de oxígeno respecto a las necesidades (saturación de oxígeno venosa mixta y lactato en sangre), la presencia de inestabilidad hemodinámica, problemas cardíacos que requieran alta dosis de fármacos inotrópicos o soporte mecánico y signos de isquemia de órgano terminal<sup>232</sup>.

La natremia del donante es otra de las variables asociada a la transfusión de CH en el TH. A pesar de no explicarse claramente esta asociación en la literatura, es cierto que la hipernatremia del donante ha sido históricamente considerada una causa de mal

pronóstico en el TH <sup>236</sup> por lo que se ha intentado evitar utilizar los órganos de donantes hipernatremicos por temor a peores resultados posoperatorios. Varios autores no han encontrado diferencias en la supervivencia o la función del injerto después de la recepción de injertos de donantes hipernatremicos <sup>237,238</sup>. Sin embargo, otros autores han encontrado un mayor riesgo de pérdida temprana del injerto, peor función del injerto o incluso falta de función primaria del injerto <sup>239,240</sup>.

Existe otra característica del donante en el modelo, la Alanino aminotransferasa asociada a la transfusión. No parece que existan publicaciones que corroboren estos hallazgos, sin embargo si hay publicaciones de como las enzimas derivadas de la citólisis hepática se asocian con la supervivencia a 1 año tras el injerto <sup>241</sup>.

La natremia del receptor aparece nuevamente asociada a la transfusión, este caso de CH. Estos hallazgos se describieron previamente por Boin <sup>242</sup>, cuando publica un estudio analizando 318 TH consecutivos, separándolos en dos grupos:  $\text{Na}^+ > 130 \text{ mEq/L}$  y  $\text{Na}^+ < 130 \text{ mEq/L}$ . En dicho estudio señala como el grupo con hiponatremia muestra un menor tiempo de supervivencia, mayor puntuación de Child-Pugh-Turcotte, menor índice de masa corporal (IMC), menor tiempo de isquemia fría (TIF), mayor MELD Na, mayor glucemia y transfusión de CH <sup>242</sup>.

Todas estas variables que forman parte de modelo predictivo respecto a los CH, presentan una curva ROC de 0,82, que es similar a la encontrada en el modelo de la CC (0,84).

En este modelo de CC, además de la hemoglobina basal, se presenta la variable pertenencia o no al grupo estudio. Esta variable sería un factor protector para la transfusión de CH. Como hemos visto en el análisis de las transfusiones de CH, no se encontraron diferencias entre el número de pacientes transfundidos durante la cirugía entre los dos grupos, y tampoco en el número de pacientes que recibían CH en las primeras 24 horas, sin embargo, se encontraron diferencias cuando se recopilaba el cómputo total.

Estos hallazgos coinciden con recientes publicaciones en los que se asocia en el entorno de la CC la utilización del ROTEM® con una menor incidencia de transfusión de sangre alogénica<sup>243,244</sup>.

Esta tesis refuerza esta idea en dos aspectos y por esto es un hallazgo importante. Por un lado, la asociación que existe entre la terapia guiada por ROTEM y la disminución en la transfusión total de CH en CC; y por otro lado, como pertenecer al grupo estudio es una variable protectora dentro del modelo de predicción de transfusión de CH describe la relevancia de hacer una terapia dirigida por tromboelastometría.

En este modelo, además de la hemoglobina preoperatoria y pertenecer al grupo estudio podemos encontrar una tercera variable, los minutos de duración de la CEC. Desde prácticamente el inicio de la utilización de la CEC, la duración de la misma ha sido una variable asociada al sangrado y a la coagulopatía<sup>245</sup>. La duración de la CEC es una causa importante de disfunción plaquetar<sup>141,246</sup> atribuyéndose a esta disfunción una causa importante de la coagulopatía por CEC.

Karkouti et al<sup>178</sup> desarrolla un modelo predictivo que pudiera estimar con precisión la probabilidad de transfusión masiva de sangre después de la cirugía cardíaca. Para ello, incluye a 10667 pacientes y define la transfusión masiva cuando se transfunden 5 o más unidades de CH dentro de las 24 horas de la cirugía. Este punto de corte se basó en la distribución de la transfusión en esa población de pacientes (punto de corte correspondiente al percentil 90) y en la relación independiente entre el número de CH transfundidos y los eventos postoperatorios adversos<sup>122</sup>. Los pacientes que superaban el punto de corte de 5 unidades de CH fueron el 8,7% en su muestra. En la muestra de esta tesis doctoral el punto de corte del percentil 90 se encontraba en 4,8 CH y son 12 (9,9%) los pacientes que superan esta cifra, datos similares a los expuestos por Karkouti.

Finalmente, el modelo de predicción de Karkouti incluye la variable tiempo de CEC por estar asociada a la transfusión de CH. Por un lado, esta variable puede estar relacionada con un mayor sangrado quirúrgico debido a una mayor complejidad quirúrgica y por otro lado, se observó como las variables asociadas con la coagulopatía relacionada con las plaquetas fueron las variables más predictivas de la regla de



predicción, siendo la más importante la duración de la CEC, encontrándose una relación lineal entre la duración de la CEC y el riesgo de transfusión masiva.

Estos hallazgos apoyan a los encontrados en esta tesis doctoral, donde el tiempo de CEC sería una variable que también formaría parte de nuestro modelo multivariante.

Teniendo en cuenta el modelo, cabría destacar como según afirman recientes estudios<sup>247</sup> un protocolo guiado por ROTEM podría ser especialmente beneficioso en pacientes de alto riesgo de sangrado, como lo son los pacientes con tiempos de CEC prolongados, pudiendo disminuir el sangrado en las primeras 24 horas. Refuerza esto la idea de la importancia de la terapia dirigida por ROTEM en pacientes en los que se pueda prever de inicio una cirugía compleja con un tiempo de CEC largo.

Por último se realiza un análisis multivariante para la transfusión de plaquetas. Coinciden los modelos de ambos contextos en la importancia de las plaquetas preoperatorias. En el contexto del TH, los niveles de sodio vuelven a tener especial relevancia, tanto los del donante como los del receptor, y variables como el aPTT preoperatorio. En el contexto de la cirugía cardiaca, el hecho de estar antiagregado y el pH tras el desclampaje aórtico son los datos que formarán parte del modelo.

La transfusión de plaquetas tiene una especial importancia debido a que es un recurso limitado y costoso. Según la literatura los pacientes de cirugía cardiaca son el segundo grupo de pacientes con mayor probabilidad de recibir transfusiones de plaquetas después de los pacientes hematológicos recibiendo el 10% de todas las unidades de plaquetas<sup>248</sup>. Las escalas de predicción de transfusiones, ya comentadas anteriormente, como la Transfusión Risk Understanding Scoring Tool (TRUST)<sup>177</sup> y la puntuación Transfusion Risk and Clinical Knowledge (TRACK)<sup>179</sup> fueron desarrolladas para predecir la necesidad de transfusión de CH en pacientes de cirugía cardiaca. Los pacientes de CC que reciben transfusiones de glóbulos rojos también corren el riesgo de recibir transfusión de plaquetas, por lo que estas puntuaciones de predicción de transfusión también podrían ser útiles para predecir los requisitos de plaquetas. Sin embargo, estas escalas de predicción no incorporan características clínicas que podrían ser relevantes respecto a la transfusión de plaquetas <sup>249</sup>.

Los pacientes sometidos a CC tienen más posibilidades de recibir una transfusión de plaquetas que los sometidos a TH. El efecto de la CEC sobre las plaquetas hace que sea muy dificultoso encontrar recomendaciones en las guías de práctica clínica para la transfusión de las mismas. La AABB (Association for the Advancement of Blood & Biotherapies) sugiere la transfusión en los pacientes de CC que se someten a CEC cuando tienen un sangrado perioperatorio y trombocitopenia o disfunción plaquetar, sin embargo, recomiendan que no se realicen transfusiones de plaquetas de rutina o con recuentos normales<sup>250</sup>.

Las guías británicas no hacen recomendaciones específicas sobre pacientes de CC, pero recomiendan en cirugía mayor recuentos superiores a 50.000 plaquetas/dl<sup>251</sup>. Las pautas australianas<sup>252</sup> solo recomiendan no realizar transfusiones profilácticas de plaquetas en pacientes de CC después de la cirugía. Algunas instituciones en Australia y Nueva Zelanda usan sus propias pautas de transfusión basadas en recuentos de plaquetas, tromboelastografía o tromboelastometría rotacional, pero no hay un enfoque unificado, transfundiéndose en ocasiones dentro de un protocolo de transfusión masiva en pacientes con hemorragia masiva. Con recomendaciones tan inespecíficas, las guías no pueden usarse para predecir que pacientes recibirán una transfusión.

Flint et al <sup>249</sup> desarrollaron un modelo de predicción de riesgo para predecir la probabilidad de que un paciente de cirugía cardíaca recibiera una transfusión de plaquetas en el que se observaba como un diagnóstico de endocarditis infecciosa, un infarto de miocardio reciente o la exposición a antiagregantes como la aspirina o el clopidogrel aumentaba el riesgo de recibir una transfusión de plaquetas, coincidiendo este último punto con los hallazgos encontrados en el modelo de predicción realizado para nuestros pacientes. Es lógico pensar que estos pacientes tienen más posibilidades de recibir una transfusión de plaquetas debido a que a la disfunción plaquetar que presentan previo a la cirugía se le añadiría la disfunción debida a la CEC. El hecho de que esta variable no se encuentra en el modelo de predicción de los pacientes sometidos a un TH, puede deberse simplemente a que son muchos menos los pacientes antiagregados en este grupo.

Que la disfunción plaquetar asociada a la CEC es una variable muy importante para la transfusión de plaquetas se observa en como el modelo ha determinado como

variable para tener en cuenta el pH tras el desclampaje aórtico. La acidosis tras el desclampaje aórtico está asociada a tiempos prolongados del mismo<sup>253</sup>, lo cual se asocia a mayor disfunción plaquetar.

Así mismo, como era esperable, la tercera variable del modelo son el recuento plaquetar preoperatorio que actuaría como factor protector; es decir, cuanto mayor cuantificación de plaquetas previa menor posibilidad de transfusión, formando parte de la misma manera del modelo del TH.

De nuevo aparece una variable recurrente en modelos anteriores en la cirugía del TH: el sodio. Esta variable está asociada de la misma manera que en los modelos anteriores (transfusión de PFC y CH): cuando nos referimos a la natremia preoperatoria en el receptor aparece como un factor protector. Sin embargo, cuando nos referimos a la natremia en el donante es un factor de riesgo para la transfusión.

Es difícil establecer una relación directa entre los niveles de sodio y la transfusión de plaquetas. Sin embargo, todos los hallazgos en relación con el sodio encontrados en los diferentes modelos de transfusión de los diferentes hemoderivados nos llevan a señalar, de una manera importante, cómo tendría más influencia los cambios en la concentración de sodio durante la intervención quirúrgica, que los niveles bajos de sodio del receptor en sí mismos<sup>213,214</sup>. Siendo, como se ha dicho anteriormente, más vulnerables a los mismos los pacientes con hiponatremia pretrasplante.

Por último, la variable aPTT preoperatoria. Este fue un resultado inesperado. Esta variable presenta una asociación con la transfusión de plaquetas, y se incluye en el modelo de predicción. Tal y como muchas veces interpretamos los test de laboratorio convencionales, el aPTT nos daría información sobre la vía intrínseca de la coagulación y en ese sentido, si interpretamos la hemostasia tal y como nos la expone el modelo de cascada de la coagulación, no tendría ninguna relación con las plaquetas. Sin embargo, estudios recientes han demostrado como en el contexto del TH parámetros de los test viscoelásticos presentaban una correlación tanto con el aPTT como con las plaquetas. La máxima amplitud del coágulo se correlacionaba positivamente con las plaquetas y el fibrinógeno, sin embargo presentaban una correlación inversa con el aPTT<sup>254</sup>.

Estos modelos de predicción nos ayudan a identificar los pacientes con mayor riesgo de ser transfundidos. Quedaría pendiente establecer una puntuación para cada variable y hacer una validación externa poblacional. La generación de este tipo de modelos es de gran utilidad, ya que por un lado nos permiten optimizar las variables asociadas a la transfusión de cara a disminuirla y, por otro lado, permiten anticipar la utilización de recursos tan limitados como son los hemoderivados.

### **5.1.3. COMPLICACIONES Y SUPERVIVENCIA.**

En relación con las complicaciones en el contexto del TH, existen estudios que demuestran que con el uso de los test viscoelásticos los pacientes presentan una menor incidencia de insuficiencia renal aguda<sup>106,116</sup>. Alamo<sup>106</sup>, además de observar en su estudio una disminución en la incidencia de la insuficiencia renal postoperatoria, descubrió también un descenso en el número de complicaciones quirúrgicas, de sangrado postoperatorio, de disfunción primaria del injerto y de trasplante; si bien en este estudio, la valoración se realiza sobre pacientes con un riesgo previo aumentado de sangrado (pacientes con avanzado estado de cirrosis) y una complejidad quirúrgica predecible (trasplantes). Es por esto, que al analizar la población general de pacientes trasplantados, dichos resultados positivos podrían no ser tan evidentes, como ocurre en la presente tesis doctoral en la que no se encuentran diferencias entre los dos grupos.

Lo mismo ocurre al analizar el tiempo de estancia postoperatoria en la Unidad de Críticos, la estancia hospitalaria y la mortalidad. En esta tesis doctoral, al igual que en estudios previos<sup>107,115,152</sup>, no se han encontrado diferencias significativas. Sin embargo, en otros estudios<sup>106</sup>, cuando se han analizado subpoblaciones preseleccionadas por el alto riesgo de sangrado, sí se ha encontrado una disminución en la tasa de mortalidad cuando se utilizaron los test viscoelásticos.

A pesar de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas de complicaciones entre los dos grupos, llama la atención como existe un leve aumento de pacientes con hemorragia e incluso shock hipovolémico en el postoperatorio en el grupo estudio. Se decidió revisar estos pacientes: uno de ellos presentó un reingreso por rectorragias que precisó una importante transfusión y tratamiento endoscópico, los otros dos casos se trataban de sangrados de etiología quirúrgica que fueron resueltos en el quirófano (un sangrado arterial a nivel del hilio y un hematoma de músculo recto izquierdo). Todos estos casos presentaron un importante sangrado, y todos ellos presentaron una insuficiencia renal aguda posterior. Se comprobó entonces que se trataba de pacientes concretos, con patología previa muy condicionante. Por otro lado, en el caso de este estudio, la incidencia de complicaciones en el grupo control es muy baja, y esto también es importante a la hora de esperar una mejoría en este aspecto.

Así como las publicaciones a este respecto en el contexto del TH no son muchas, en el contexto de la cirugía cardíaca ha sido un tema controvertido y más estudiado.

En esta tesis doctoral en el contexto de la cirugía cardíaca no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables, excepto en una. Se ha visto una importante disminución de EAP postoperatorio con el uso de test viscoelásticos.

Como se ha comentado anteriormente, hay evidencia de los efectos adversos que tiene el sobretatamiento con PFC en el contexto del TH y cómo esto conlleva un aumento de transfusiones y una sobrecarga de volumen<sup>55</sup>.

Este concepto se mantiene también en la cirugía cardíaca, añadiéndose a esto que se tratan de pacientes con una cardiopatía de base. La disminución de una manera tan importante de la incidencia de EAP (de un 22,2% a un 6,9%), dejaría claro el perjuicio que se produce en estos pacientes con la sobrecarga de volumen administrada, en su mayor parte de PFC, como indican los resultados previos.

Respecto al tiempo de ventilación mecánica, es menor en el grupo estudio, aunque la diferencia no ha sido significativa, ocurriendo lo mismo en otros estudios<sup>120</sup>.

Una complicación asociada a la transfusión en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca es la insuficiencia renal. Fue Deppe et al.<sup>120</sup>, en su metaanálisis publicado en 2015 el primero en demostrar cómo la terapia guiada por test viscoelásticos disminuía la incidencia de insuficiencia renal postoperatoria. Posteriormente, Serraino et al.<sup>255</sup> corroboró esa idea, aunque con mucha heterogeneidad en los estudios analizados. En esta tesis doctoral, se ha visto una disminución en la incidencia de fracaso renal agudo, pero sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos.

## **5.2. OPTIMIZACIÓN DE PARÁMETROS ROTEM**

La segunda parte de la tesis doctoral tiene como objetivo la evaluación de los parámetros precoces del ROTEM (A5 y A10) relacionados con la firmeza del coágulo. El parámetro principal que define la firmeza del coágulo es el MCF. Esta firmeza del coágulo determina la funcionalidad del fibrinógeno, las plaquetas, y, en una proporción desdeñable, el factor XIII.

Para conseguir este objetivo se analizan diferentes parámetros ROTEM entre sí, así como la relación de los mismos con las plaquetas y el fibrinógeno. Todo ello tiene una importante aplicación clínica ya que, por un lado, queremos determinar si parámetros precoces de la firmeza del coágulo (A5 y A10) podrían sustituir el MCF, y de esta manera poder tomar decisiones precozmente, y por otro lado, intentar relacionar los parámetros ROTEM con el fibrinógeno y las plaquetas, y así poder determinar puntos de corte que señalen la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia.

El estudio multicéntrico publicado por Lang et al<sup>256</sup> demostró que la técnica de la tromboelastometría es reproducible y sus datos parecían ser coherentes entre los centros. Es por esto, que los rangos de referencia obtenidos de ese estudio podrían servir como guía para el uso clínico, y también como base de estimaciones de los límites de decisión clínica. Respecto a las variables relacionadas con la firmeza del coágulo, en cuanto a la vía extrínseca, el A10 del exTEM presentaba una mediana de 53mm con un rango 43-65mm, y el MCF exTEM tenía una mediana de 60 mm con 49-71 mm de rango. Cuando analizaron los valores del fibTEM, el A10 presentaba una mediana de 14 mm con un rango de 9 a 24, y el MCF fibTEM, una mediana de 16 mm con un rango de 9 a 25.

Mientras en el estudio de Lang et al<sup>256</sup> se evaluaron voluntarios con resultados de coagulación normal, en las muestras de esta tesis doctoral, los pacientes presentaban patología previa y por esto no siempre los estudios de coagulación eran normales. A pesar de ello, en el contexto de la cirugía cardíaca, la mediana tanto del A10 exTEM como del MCF exTEM sería similar a la del estudio de Lang (56 y 63 mm respectivamente); mientras que en el contexto del TH está mediana es claramente inferior, A10 exTEM de 41mm y MCF exTEM DE 50 (Tablas 20 y 22) coincidiendo esta con la descrita en estudios previos<sup>257</sup>. Esto se podría atribuir a las alteraciones de la coagulación de los

pacientes cirróticos, que no se dan en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardiaca.

Cuando valoramos el fibrinógeno mediante el fibTEM, en la muestra de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca, la mediana del A10 fibTEM es de 17mm y la del MCF fibTEM es de 18 mm; siendo estos niveles similares o incluso algo más elevados que en el estudio de Lang. Sin embargo, la mediana del A10 fibTEM, en el caso de los pacientes cirróticos, es de 9 mm, y la del MCF fibTEM es de 10 mm, lo que explicaría de alguna manera que en el descenso en la firmeza del coágulo y de sus parámetros precoces, en el caso de los pacientes cirróticos, contribuye el fibrinógeno de una manera importante.

Cuando evaluamos las plaquetas y el fibrinógeno mediante los test convencionales en ambas muestras, en el contexto de la cirugía cardiaca, las medianas son de 138.000 U/ $\mu$ l, en el caso de las plaquetas, y de 339 mg/dl en el caso del fibrinógeno. En la muestra recogida en la cirugía hepática, como era esperable dado los resultados de los test viscoelásticos, la mediana de ambos es inferior: 87.000 U/ $\mu$ l en el caso de las plaquetas y 225 mg/dl en el caso del fibrinógeno. Estos datos estarían a favor de ese nuevo reequilibrio que encuentra el paciente cirrótico, que sería capaz de mantener un balance hemostático, a pesar de tener una importante alteración del mismo.

Es importante conocer los parámetros de los test viscoelásticos en individuos sanos de cara a poder establecer valores de normalidad y puntos de corte.



### **5.2.1. VALORACIÓN DE LOS PARÁMETROS PRECOSES DE LOS TEST VISCOELÁSTICOS**

El sangrado debido a una coagulopatía adquirida es un problema importante en diferentes ámbitos, tales como la cirugía cardíaca, el trasplante hepático, el trauma severo y la hemorragia posparto. Como se ha mencionado previamente, los test clásicos de laboratorio, debido al tiempo que tardan en ofrecer los resultados, no son útiles para hacer una terapia hemostática guiada<sup>258,259</sup>. La alternativa de manejar la coagulopatía basada en la experiencia o en ratios de hemoderivados puede dar como resultado transfusiones inadecuadas, asociadas a un aumento de la morbimortalidad y de costes hospitalarios<sup>260,261</sup>. Por lo tanto, la utilización de los test viscoelásticos, y la validación de sus parámetros precoces para tomar decisiones tempranas hace que el uso de estos test esté cada vez más extendido.

El MCF es una de las variables ROTEM más importantes<sup>262-264</sup>. Jeong et al<sup>265</sup> demostraron como el MCF puede usarse como predictor del sangrado intraoperatorio en el TH. De modo que, conocer el MCF del exTEM y del fibTEM aporta mucha información del estado hemostático del paciente. Aunque obtenemos estos resultados más rápido que con los test convencionales de laboratorio, el tiempo en alcanzar el MCF suele ser de 30-40 minutos<sup>266</sup>. Este intervalo de tiempo es demasiado para tomar decisiones ante una hemorragia aguda, es por ello por lo que se ha intentado evaluar la correlación existente con otros parámetros, que miden la amplitud de ese coágulo que se está formando de manera precoz, en el minuto 5 y en el minuto 10 (A5 y A10). De esta forma, la validación de dichos parámetros nos permitiría tomar decisiones con suficiente anticipación, y con ello evitar un mayor sangrado y el empeoramiento de la coagulopatía.

En el caso del TH únicamente se valoró el A10 debido a que entonces las decisiones clínicas se tomaban en base a esta variable y al tratarse de un estudio retrospectivo no se recogió el valor A5. Posteriormente, en el estudio de la cirugía cardíaca fueron recogidas las dos variables (A5 y A10), tanto del exTEM como del fibTEM.

La correlación encontrada en el TH, entre los parámetro precoces A10 exTEM y

fibTEM y el MCF de ambos, fue muy alta ( $r: 0,95$  y  $0,97$  respectivamente). Estos hallazgos coinciden con estudios publicados previamente en el contexto del TH<sup>257,267</sup>. Görlinger demostraba una excelente correlación de valores precoces (A5, A10 y A15) con el MCF, tanto en el exTEM ( $r: 0,93$ ,  $r:0,96$  y  $r:0,97$  respectivamente) como en el fibTEM ( $r:0,95$ ,  $r:0,96$  y  $r:0,97$ ).

Lo mismo sucede en el contexto de la cirugía cardíaca, donde incluimos el parámetro A5, que sería el más precoz de los que podemos obtener. Todos ellos han mostrado un grado de correlación muy alto ( $r>0,95$ ). De nuevo esto coincide con estudios previos en este contexto<sup>268,269</sup>.

Basándonos en la importancia del MCF y en la necesidad de conocer los parámetros precoces de esa firmeza del coágulo se realizó un análisis de regresión. De este obtenemos una ecuación que nos permitiría calcular los puntos de corte de los parámetros precoces a partir de los que se establezcan en el MCF. Tanto en el TH como en la cirugía cardíaca se ha demostrado el excelente ajuste que existe en las rectas de regresión y por lo tanto lo bien que se ajusta ese modelo a los valores de nuestra muestra. Es decir, los valores obtenidos de los parámetros precoces tendrían un excelente ajuste a la realidad que queremos obtener del MCF y podríamos conseguir con esto nuestros objetivos de una manera temprana.

Todos estos hallazgos refuerzan lo publicado previamente por lo que es evidente que los parámetros precoces del MCF tienen una correlación muy alta y son muy buenos predictores del mismo, siendo recomendada su utilización en la valoración precoz de una acción terapéutica<sup>266-268</sup>; esto nos conduce a que en los algoritmos de manejo de la coagulopatía en los diferentes escenarios clínicos aparezcan estos parámetros y no el MCF<sup>10</sup>.

## **5.2.2. VALORACIÓN DE LA TROMBOCITOPENIA Y LA HIPOFIBRINOGENEMIA**

La verdadera dificultad en la aplicabilidad clínica de los test viscoelásticos es el poder establecer unos adecuados puntos de corte que nos ayuden a determinar la acción terapéutica. Las guías de manejo de sangrado perioperatorio sugieren la transfusión de plaquetas en situaciones claramente relacionadas con antiagregantes plaquetarios o trombocitopenia menor de 50.000 plaquetas / $\mu$ l ( Grado de Recomendación 2C) <sup>5,171</sup>. En el Hospital de Cruces, en el contexto del TH, este es el punto de corte establecido para valorar una transfusión. Respecto a la cirugía cardíaca, como en el resto de los contextos, se recomienda la transfusión cuando el recuento plaquetar es < 50.000 plaquetas/ $\mu$ l, aunque entre 50.000-100.000 plaquetas / $\mu$ l la decisión está basada en la posibilidad de disfunción plaquetar (antiagregación, tiempo de CEC...) <sup>270</sup>.

Respecto al fibrinógeno, una concentración por debajo de 150 mg/dl se considera hipofibrinogenemia en la coagulopatía adquirida. Sin embargo, la transfusión suele estar indicada cuando los niveles son inferiores a 100 mg/dl en presencia de sangrado. La determinación de transfusión con niveles de fibrinógeno entre 100 y 150 mg/dl debe basarse en el potencial de sangrado previsto <sup>271</sup>.

En múltiples publicaciones <sup>224,269,272</sup>, para realizar una valoración de la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia se intenta establecer una correlación entre los parámetros del ROTEM y los parámetros de los test convencionales.

Cuando en el TH analizamos la correlación de los parámetros ROTEM relacionados con la firmeza del coágulo con las plaquetas y el fibrinógeno, nos encontramos una correlación moderada de los parámetros del exTEM en relación con las plaquetas (r:0,53/r:0,48 respecto al A10 y al MCF). Esta correlación es algo mejor que la existente entre el exTEM y el fibrinógeno (A10- r: 0,47 y MCF-r: 0,45). Al igual que en la presente tesis doctoral, la mayoría de las publicaciones coinciden en mostrar una correlación moderada entre dichas variables, así como una mayor correlación de los parámetros del exTEM con las plaquetas frente al fibrinógeno <sup>265,267</sup>.

Sin embargo, estudios como el de Hashir<sup>266</sup> encuentran mayor correlación del exTEM con el fibrinógeno ( $r:0,74$ ) que frente a las plaquetas ( $r:0,56$ ), hallazgo que el autor atribuye a que el valor numérico de las plaquetas y su función no siempre coinciden en el paciente cirrótico debido al reequilibrio de la hemostasia.

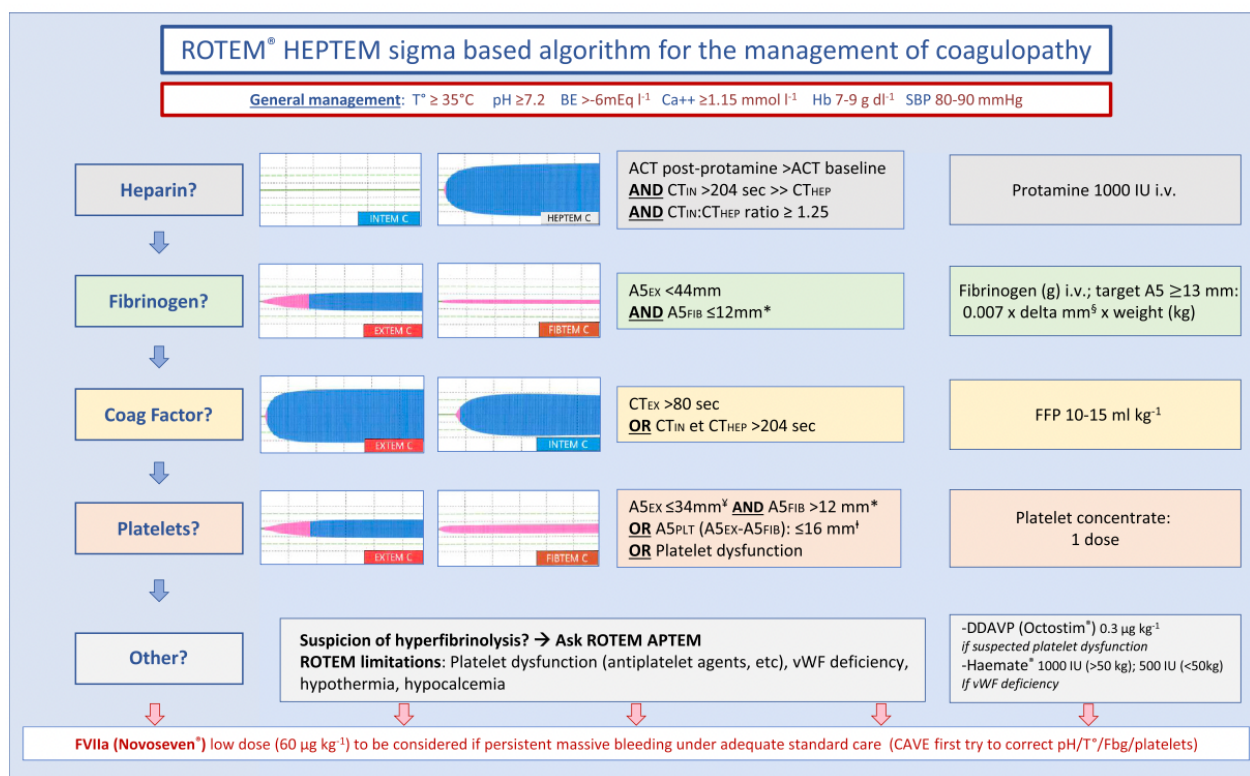
Aunque la concentración de fibrinógeno en plasma es el principal determinante del fibTEM, esta asociación ha sido investigada por diferentes autores debido a la existencia de diversos factores que pueden afectarla. Mientras que en el contexto del TH, la correlación existente entre el fibrinógeno con el A10 y MCF fibTEM es moderada ( $0,55$  y  $0,53$  respectivamente), en el de la cirugía cardiaca las mismas variables presentan una correlación alta ( $0,79$  y  $0,78$ ).

En ambos contextos existen estudios donde se encuentra una alta correlación entre los parámetros fibTEM y el fibrinógeno plasmático<sup>265,269</sup>. Investigaciones como la de Blasi et al.<sup>270</sup> en la que participó el Hospital Universitario Cruces, demostraron cómo la reperfusión hepática afectaba de una forma importante a la correlación entre el fibTEM y el fibrinógeno plasmático. En consecuencia, los resultados del fibTEM no serían un buen indicador de los valores de fibrinógeno plasmático tras la reperfusión de injerto. En la presente tesis doctoral, se decidió hacer un análisis de correlación por fases en el caso del TH, coincidiendo con el estudio de Blasi en que la fase de reperfusión hepática es la que presenta una peor correlación entre el fibrinógeno y el fibTEM (Figura 27). Por lo tanto, parece que la reperfusión del nuevo hígado es un momento de la cirugía del trasplante en el que puede existir una peor concordancia del fibTEM respecto al fibrinógeno plasmático, debido a que coinciden varios eventos: el retorno de la circulación esplácnica, la perfusión y liberación de sustancias del nuevo hígado, así como alteraciones de la coagulación, tales como la hiperfibrinólisis.

En el caso de la cirugía cardiaca, la correlación de cualquiera de los parámetros de la firmeza del coágulo presenta una alta correlación con el fibrinógeno. En este contexto, existen investigaciones<sup>273</sup> que explican como el MCF fibTEM se ve influido por el hematocrito: para el mismo valor del fibrinógeno plasmático se obtienen diferentes valores de fibTEM cuando se modifica el hematocrito, antes y después de la hemodilución por la CEC. En el caso de la presente tesis doctoral, no se han tenido en cuenta para dicho análisis de correlación los valores del ROTEM obtenidos durante la CEC, y quizás eso nos ha permitido obtener una correlación alta entre los parámetros.

Los resultados de esta investigación además de mostrar un alto grado de correlación del fibrinógeno con el fibTEM han mostrado una alta correlación con los parámetros del exTEM, y aunque la correlación de las plaquetas con el exTEM es también alta, el exTEM ha mostrado en este caso mayor correlación por el fibrinógeno que por las plaquetas. Estos hallazgos podrían estar nuevamente relacionados, con la dificultad que tenemos para valorar adecuadamente la contribución plaquetar en la hemostasia de estos pacientes.

Las plaquetas en cirugía cardíaca son un elemento fundamental. Una plaquetopenia, sumada a la disfunción plaquetar causada en muchos casos por una larga duración de la CEC y el uso habitual de antiagregantes en estos pacientes puede generar además de una alteración de la hemostasia secundaria, una importante disfunción en la hemostasia primaria que no somos capaces de detectar con los test viscoelásticos. En este sentido, es fácil determinar una plaquetopenia cuando la amplitud del exTEM está reducida y existen niveles de fibTEM normales o altos, sin embargo, cuando los valores del exTEM se encuentran en niveles considerados normales, si los niveles de fibrinógeno son altos puede quedar enmascarada una trombocitopenia importante<sup>274</sup>. Es por esto por lo que algunos autores proponen el uso de un parámetro denominado pITEM para estimar las plaquetas<sup>269,275</sup>. El pITEM describe la contribución de las plaquetas a la firmeza del coágulo y se calcula como  $\text{exTEM} - \text{fibTEM}$  y ya hay autores que lo han introducido en algoritmos de manejo del sangrado (Figura 59)<sup>275</sup>.



**Figura 59: Algoritmo de manejo de la coagulopatía cuando se ha revertido el efecto de la heparina<sup>275</sup>.**  
 ACT: tiempo activación del coágulo; BE: exceso de bases; Ca: calcio; CT: tiempo coagulación; Fbg: fibrinógeno medido por el método Clauss; FFP: plasma fresco congelado; Hb: hemoglobina; I.V: intravenoso; Pltc: recuento plaquetar; SBP: presión arterial sistólica; vWF: factor de von Willebrand.

El grado de correlación entre los parámetros del ROTEM y los derivados de la analítica convencional<sup>269</sup> han ayudado a encontrar puntos de corte de los parámetros de los test viscoelásticos que nos ayuden a diagnosticar situaciones de trombocitopenia e hipofibrinogenemia precozmente.

En el contexto del TH, las plaquetas presentan una regresión lineal con el A10 exTEM (r<sup>2</sup>: 0,22). Utilizando las ecuaciones de los modelos de regresión determinamos un punto de corte de 37 mm en el A10 exTEM para detectar una plaquetopenia por debajo de 50.000 plaquetas/µl. El punto de corte encontrado en el caso del MCF exTEM para determinar este mismo nivel de plaquetopenia es de 46 mm.

Hay que señalar que los puntos de corte encontrados se asemejan a los protocolizados para el manejo de la coagulopatía en el TH (Figura 11).

Al realizar la curva ROC de ambos parámetros para el diagnóstico de la plaquetopenia por debajo de 50.000 plaquetas/ $\mu$ l, podemos observar que el parámetro A10 exTEM es un buen parámetro para discriminar la plaquetopenia, siendo mejor que el MCF exTEM en este caso (AUC: 0,79 frente a 0,76 con el MCF). De nuevo, este hallazgo valida a los parámetros precoces como buenos para tomar decisiones en el manejo de la hemostasia.

En el caso de los pacientes cirróticos, los valores para determinar el punto de corte de 100.000 plaquetas/ $\mu$ l sería de 41 mm en el A10 exTEM y de 50 mm en el MCF exTEM. De nuevo ambos son buenos discriminadores de la plaquetopenia con AUC superiores a 0,75 en ambos casos.

Respecto a la hipofibrinogenemia, inicialmente se establecieron como puntos de corte un fibrinógeno de 100 mg/dl y de 150 mg/dl. Respecto al punto de corte de 100 mg/dl correspondería según el modelo de regresión con un ajuste de  $r^2:0,37$  con un A10 fibTEM de 6 mm y un MCF fibTEM también de 6 mm. En este caso, no ha sido posible realizar las curvas ROC porque el número de casos en la muestra con fibrinógeno por debajo de 100 mg/dl era insuficiente.

Respecto a la detección de la hipofibrinogenemia por debajo de 150mg/dl, se establecieron los puntos de corte según la ecuación del modelo en A10 fibTEM de 7 mm y MCF fibTEM de 8 mm.

Otros autores han asociado este punto de corte de 8 mm en el MCF fibTEM con menos transfusión de CH<sup>270</sup>. Además, no se ha encontrado ningún beneficio respecto a la transfusión de CH con la administración profiláctica de fibrinógeno<sup>156</sup>, por lo que la administración de fibrinógeno si el paciente está sangrando, para mantener el MCF por encima de 8 mm, parece un enfoque adecuado para reducir la necesidad de transfusiones.

Al realizar las curvas ROC para discriminar la hipofibrinogenemia por debajo de 150 mg/dl, podemos ver cómo tanto el A10 fibTEM como el MCF fibTEM son buenos test (AUC: 0,80 y 0,79 respectivamente). Además como era de esperar, los parámetros del fibTEM discriminan mejor la hipofibrinogenemia que los del exTEM.

Durante la última década ha sido reconocido el papel fundamental de mantener unos niveles normales de fibrinógeno (1,5 g/dl) en la cirugía cardíaca<sup>276-278</sup>. La detección precoz de la hipofibrinogenemia en el entorno de la cirugía cardíaca es una prioridad en el momento de evaluar una coagulopatía debido a que actualmente se considera una prioridad corregir los niveles de fibrinógeno antes que otras deficiencias de factores de la coagulación<sup>279</sup>.

En el caso de la presente tesis doctoral, el fibrinógeno presenta un moderado ajuste con el A5 fibTEM y con el MCF fibTEM (0,67 y 0,69 respectivamente). Se estableció como punto de corte de hipofibrinogenemia 150 mg/dl quedando establecido en un A5 fibTEM y MCF fibTEM de 9 mm. Coincidiendo este punto de corte con el establecido en los algoritmos de manejo de la hemostasia con test viscoelásticos<sup>10</sup>

Una reciente revisión sistemática<sup>280</sup> defiende el importante papel de los test viscoelásticos en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, a pesar de los bajos valores predictivos positivos (VPP) que obtienen en su revisión. Dada las bajas tasas de valores falsos negativos (VPN 96-98%), encontrarse con un valor negativo (un fibTEM por encima del umbral) nos indica que la probabilidad de hipofibrinogenemia es baja. Al mismo tiempo, los hallazgos positivos apoyarían la suplementación temprana con fibrinógeno, aceptando que esto podría ser innecesario en algunos pacientes.



## **CONCLUSIONES**



La monitorización de la hemostasia mediante tromboelastometría en cirugías como el trasplante hepático y la cirugía cardiaca:

1. Disminuye el número de pacientes a los que se les transfunden concentrados de hematíes, y en el caso del trasplante hepático, disminuye también el número de unidades transfundidas.
2. Disminuye el número de pacientes a los que se les transfunden plasma fresco congelado, así como el número de unidades transfundidas.
3. No influye en el número de pacientes ni en el número de unidades de plaquetas transfundidas.
4. No modifica los tiempos de estancia hospitalaria, ni en las unidades de críticos
5. No aumenta las complicaciones postoperatorias derivadas de las transfusiones sanguíneas en el trasplante hepático, pero disminuye el número de pacientes con edema agudo de pulmón en el postoperatorio de la cirugía cardiaca, aunque sin afectar a la supervivencia en ambos grupos
6. Guiar la terapia transfusional con tromboelastometría forma parte del modelo multivariante asociado a la transfusión de plasma fresco congelado en ambos contextos.
7. La correlación de los parámetros precoces (A5/A10 exTEM y fibTEM) con la máxima firmeza del coágulo es muy alta en todos los casos
8. Los parámetros precoces de la firmeza del coágulo (A5/A10 exTEM y fibTEM) son buenos predictores de la misma y por lo tanto, útiles para guiar una terapia transfusional de forma precoz.
9. Los parámetros de la firmeza del coágulo tienen una correlación moderada con el fibrinógeno y las plaquetas en el caso del trasplante hepático, mientras que presentan una alta correlación en el contexto de la cirugía cardiaca.

10. Los parámetros de la tromboelastometría tienen mejor capacidad de predicción de la hipofibrinogenemia en el contexto de la cirugía cardíaca que el contexto del trasplante hepático. Los puntos de corte encontrados son similares a los descritos en la literatura.

## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-Frozen Plasma and Platelet Transfusions Are Associated With Development of Acute Lung Injury in Critically Ill Medical Patients. *Chest*. 2007 May;131(5):1308–14
2. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1114–18.
3. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between Intraoperative Blood Transfusion and Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2011 Feb 1;114(2):283–92.
4. Haas T, Görlinger K, Grassetto A, Agostini V, Simioni P, Nardi G, et al. Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Dec;80(12):1320–35.
5. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015 Feb 1;122(2):241–75.
6. Gaarder C, Naess PA, Christensen EF, Hakala P, Handolin L, Heier HE, et al. Scandinavian Guidelines — “The Massively Bleeding Patient.” *Scand J Surgery*. 2008 Mar 1;97(1):15–36.
7. Johansson PI, Ostrowski SR, Secher NH. Management of major blood loss: An update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010 Oct;54(9):1039–49.
8. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of Hemostasis in Trauma: A Review. The Influence of Acidosis, Hypocalcemia, Anemia, and Hypothermia on Functional Hemostasis in Trauma. *J Trauma*. 2008 Oct;65(4):951–60.
9. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion (Paris)*. 2005 Sep;45(9):1413–25.
10. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 2019 Aug 1;72(4):297–322.
11. Andrews R, Gardiner E, Shen Y, Berndt M. Platelet Interactions in Thrombosis. *IUBMB Life (International Union of Biochemistry and Molecular Biology: Life)*. 2004 Jan 1;56(1):13–18.

12. Murphy WG, Davies MJ, Eduardo A. The haemostatic response to surgery and trauma. *Br J Anaesth*. 1993 Feb;70(2):205–13.
13. López Farré A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista Española de Cardiología Suplementos*. 2013 Jan;13:2–7.
14. Varghese S, Unni M, Mukundan N, Rai R. Platelet Functions in Cardiopulmonary Bypass Surgery. *Med J Armed Forces India*. 2005 Oct;61(4):316–21.
15. Hall JE, Hall ME. *Textbook of Medical Physiology* 14<sup>th</sup> ed. Guyton and Hall. Elsevier. Vol. 1 2020;279-288.
16. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis [published erratum appears in *Blood* 1988 Apr;71(4):1178]. *Blood*. 1988 Jan 1;71(1):1–8.
17. Bach RR. Initiation of Coagulation by Tissue Facto. *Critical Reviews in Biochemistry*. 1988 Jan 26;23(4):339–68.
18. Camerer E, Kolstø AB, Prydz H. Cell biology of tissue factor, the principal initiator of blood coagulation. *Thromb Res*. 1996 Jan;81(1):1–41.
19. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* . 2001 Jun;85(6):958–65.
20. Duboscq C. Plasminogen/plasmina system. *Hematologia*. 2017;21:48–55.
21. Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J. Thromb Haemost*. 2009 Jan;7(1):4–13.
22. Forastiero R. Physiological inhibitors. *Hematologia*. 2017;21:43–47.
23. Izaguirre Ávila R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Arch Cardiol Méx*. 2005;75 (Suppl:118–29).
24. Martinuzzo M. Laboratory tests for haemostasis evaluation: basics. *Hematologia*. 2017;21:56–68.
25. Clauss A. Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol*. 1957;17(4):237–46.
26. Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris VA, Greilich PE, Fitzgerald D, Roman P, et al. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines \* —Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 2018 Feb;105(2):650–62.
27. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 May;69(5):685–89.



28. Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass Determined by Activated Clotting Time and the Appearance of Fibrin Monomer. *Ann Thorac Surg.* 1978 Sep;26(3):231–40.
29. Shore-Lesserson L. Evidence Based Coagulation Monitors: Heparin Monitoring, Thromboelastography, and Platelet Function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005 Mar 17;9(1):41–52.
30. Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth.* 2009 Dec;103:i14–22.
31. Spiezia L, Simioni P. Coagulation and Point of Care in Clinical Practice: History. In: *Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 67–68
32. López MS. Thromboelastography and thromboelastometry for monitoring treatment in patients with bleeding in different clinical scenarios. *Hematologia.* 2018;22:278–91.
33. Sol López M, Martinuzzo M, Fares Taie A, Horacio Barrera L, D’adamo MA, Otaso JC, et al. Tromboelastometría y tromboelastografía. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2016;50(2):316–28.
34. Rothnie NG, Kinmonth JB. Bleeding after Perfusion for Open Heart Surgery. *BMJ.* 1960 Jan 9;1(5166):73–78.
35. Zalaquett S R. Cincuentenario de la máquina corazón-pulmón: Un relato acerca de los pioneros y héroes y de las circunstancias que llevaron al gran invento que permitió el tratamiento y la cura de las enfermedades del corazón. *Rev Med Chil.* 2003;131:1337-1344.
36. Flute PT, Rake MO, Williams R, Seaman MJ, Calne RY. Liver Transplantation in Man--IV, Haemorrhage and Thrombosis. *BMJ .* 1969 Jul 5;3(5661):20–23.
37. de Gabriele G. Some aspects of haemostasis after open-heart surgery. *J Clin Pathol.* 1963 Nov 1;16(6):569–72.
38. Kendall AG, Lowenstein. Alterations in blood coagulation and hemostasis during extracorporeal circulation. II. *Can Med Assoc J.* 1962 Oct 20;87:859–64.
39. Gillies BS. Thromboelastography and liver transplantation. *Semin Thromb Hemost.* 1995;21 Suppl 4:45–49.
40. von Kaulla KN. Changes in Blood Coagulation. *Archives of Surgery.* 1966 Jan 1;92(1):71-79.

41. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*. 1985 Sep;64(9):888–96.
42. Spiess B, Horrow J KJ. *Transfusion medicine and coagulation disorders*. 4<sup>th</sup>. Saunders Company. Philadelphia; 1999. p1111–54.
43. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-Guided Transfusion Algorithm Reduces Transfusions in Complex Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 1999 Feb;88(2):312–19.
44. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005 Apr;27(2):81–90.
45. Dupont J, Messiant F, Declerck N, Tavernier B, Jude B, Durinck L, et al. Liver Transplantation Without the Use of Fresh Frozen Plasma. *Anesth Analg*. 1996 Oct;83(4):681–86.
46. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*. 2005 Mar;41(3):553–58.
47. Kawasaki T, Takeshita A, Souda K, Kobayashi Y, Kikuyama M, Suzuki F, et al. Serum Thrombopoietin Levels in Patients With Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol*. 1999 Jul;94(7):1918–22.
48. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, Stiegler G, Stohlawetz P, Fuchsjäger M, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood*. 2000 Feb 1;95(3):795–801.
49. Samuel H, Nardi M, Karpatkin M, Hart D, Belmont M, Karpatkin S. Differentiation of autoimmune thrombocytopenia from thrombocytopenia associated with immune complex disease: systemic lupus erythematosus, hepatitis-cirrhosis, and HIV-1 infection by platelet and serum immunological measurements. *Br J Haematol*. 1999 Jun;105(4):1086–91.
50. Peltz S. Severe thrombocytopenia secondary to alcohol use. *Postgrad Med*. 1991 May 17;89(6):75–85.
51. Latvala J, Parkkila S, Niemel O. Excess Alcohol Consumption Is Common in Patients With Cytopenia: Studies in Blood and Bone Marrow Cells. *Alcohol Clin Exp Res* . 2004 Apr;28(4):619–24.

52. Bashour FN, Teran CJ, Mullen KD. Prevalence of Peripheral Blood Cytopenias (Hypersplenism) in Patients With Nonalcoholic Chronic Liver Disease. *Am. J Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2936–39.
53. Violi F, Leo R, Vezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. *J Hepatol.* 1994 Jan;20(4):531–36.
54. Tripodi A, Mannucci PM. The Coagulopathy of Chronic Liver Disease. *NEJM.* 2011 Jul 14;365(2):147–56.
55. Saner FH, Kirchner C. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visc Med.* 2016;32(4):241–48.
56. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell’Era A, Fabris F, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology .* 2006 Aug;44(2):440–45.
57. Dahlbäck B. Progress in the Understanding of the Protein C Anticoagulant Pathway. *Int J Hematol.* 2004 Feb 1;79(2):109–16.
58. Cvirn G, Gallistl S, Leschnik B, Muntean W. Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates. *J. Thromb Haemost.* 2003 Feb;1(2):263–68.
59. Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci .* 2010;55(1):16–21.
60. Northup P, Reutemann B. Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transpl Candidates. *Liver Transplantation.* 2018 Aug;24(8):1119–32.
61. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci.* 1981 May;26(5):388–93.
62. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):484–88.
63. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J. Thromb Haemost.* 2003 Jul;1(7):1504–14.
64. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem.* 1989 Mar 25;264(9):4743–46.
65. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HGD, Slooff MJH, Porte RJ. Minimizing Blood Loss in Liver Transplantation: Progress through Research and Evolution of Techniques. *Dig Surg.* 2005;22(4):265–75.

66. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-Guided Transfusion Decreases Intraoperative Blood Transfusion During Orthotopic Liver Transplantation: Randomized Clinical Trial. *Transplant Proc.* 2010 Sep;42(7):2590–93.
67. Höfer J, Fries D, Solomon C, Velik-Salchner C, Ausserer J. A Snapshot of Coagulopathy After Cardiopulmonary Bypass. *Clin. Appl. Thromb./Hemost.* 2016 Sep 9;22(6):505–11.
68. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 2004 Oct 24;30(10):1873–81.
69. Fitzgerald J, McMonnies R, Sharkey A, Gross PL, Karkouti K. Thrombin generation and bleeding in cardiac surgery: a clinical narrative review. *Can J Anesth.* 2020 Jun 4;67(6):746–53.
70. Wolberg AS. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007 May;21(3):131–42
71. Wolberg AS, Campbell RA. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis. *Transfus. Apher. Sci.* 2008 Feb;38(1):15–23.
72. Ferraris V, Ferraris S. Thrombin and cardiopulmonary bypass – A paradigm for evaluation of the regulation of hemostasis. *Int. J. Angiol.* 2011 Apr 27;14(04):193–210.
73. Bosch YPJ, al Dieri R, ten Cate H, Nelemans PJ, Bloemen S, de Laat B, et al. Measurement of thrombin generation intra-operatively and its association with bleeding tendency after cardiac surgery. *Thromb Res.* 2014 Mar;133(3):488–94.
74. Wachtfogel YT, Harpel PC, Edmunds LH, Colman RW. Formation of C1s-C1-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor, and plasmin-alpha 2-plasmin-inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood.* 1989 Feb;73(2):468–71.
75. Edmunds LH, Colman RW. Thrombin During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):2315–22.
76. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the Hemostatic System During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg.* 2011 Dec;113(6):1319–33.
77. Karkouti K, McCluskey SA, Syed S, Pazaratz C, Poonawala H, Crowther MA. The Influence of Perioperative Coagulation Status on Postoperative Blood Loss in Complex Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2010 Jun;110(6):1533–40.
78. Canobbio I, Balduini C, Torti M. Signalling through the platelet glycoprotein Ib-V-IX complex. *Cell Signal.* 2004 Dec;16(12):1329–44.

79. Lo B, Nierich AP, Kalkman CJ, Fijnheer R. Relatively increased von Willebrand factor activity after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Thromb Haemost.* 2007 Jan;97(1):21–26.
80. Ranucci M, Pistuddi V, di Dedda U, Menicanti L, de Vincentiis C, Baryshnikova E. Platelet function after cardiac surgery and its association with severe postoperative bleeding: the PLATFORM study. *Platelets.* 2019 Oct 3;30(7):908–14.
81. di Dedda U, Ranucci M, Porta A, Bari V, Ascari A, Fantinato A, et al. The combined effects of the microcirculatory status and cardiopulmonary bypass on platelet count and function during cardiac surgery. *Clin Hemorheol Microcirc .* 2018 Nov 28;70(3):327–37.
82. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, Schroeder A, Abdalla M, Ferreira R, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2019 Nov;129(5):1209–21.
83. Davidson S. State of the Art - How I manage coagulopathy in cardiac surgery patients. *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(6):779–89.
84. Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, Bhaskar B. The Influence of Circulating Levels of Fibrinogen and Perioperative Coagulation Parameters on Predicting Postoperative Blood Loss in Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Card Surg.* 2014 Mar;29(2):189–95.
85. Ikić V. Fibrinogen and Bleeding in Adult Cardiac Surgery: A Review of the Literature. *Surgeries.* 2021 Nov 27;2(4):409–36.
86. Booth NA. Fibrinolysis and thrombosis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 1999 Sep;12(3):423–33.
87. Chandler WL, Velan T. Secretion of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res.* 2003 Jan;112(3):185–92.
88. Pretorius M, Scholl F, McFarlane J, Murphey L, Brown N. A pilot study indicating that bradykinin B2 receptor antagonism attenuates protamine-related hypotension after cardiopulmonary bypass. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Nov;78(5):477–85.
89. Valen G, Eriksson E, Risberg B, Vaage J. Fibrinolysis during cardiac surgery Release of tissue plasminogen activator in arterial and coronary sinus blood. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 1994;8(6):324–30.

90. Bartoszko J, Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. *J.Thromb Haemost.* 2021 Mar 17;19(3):617–32.
91. Nishi T, Mutsuga M, Akita T, Narita Y, Fujimoto K, Tokuda Y, et al. The incidence and risk factors of hypofibrinogenemia in cardiovascular surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Apr 17;68(4):335–41.
92. Ortmann E, Rubino A, Altemimi B, Collier T, Besser MW, Klein AA. Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. *J. Thromb Haemost.* 2015 Jul;13(7):1207–16.
93. Goerlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hamostaseologie.* 2006 Dec 23;26(S 02):S64–75.
94. McDaniel LM, Etchill EW, Raval JS, Neal MD. State of the art: massive transfusion. *Transfusion Medicine.* 2014 Jun;24(3):138–44.
95. Meyer ASP, Meyer MAS, Sørensen AM, Rasmussen LS, Hansen MB, Holcomb JB, et al. Thrombelastography and rotational thromboelastometry early amplitudes in 182 trauma patients with clinical suspicion of severe injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014 Mar;76(3):682–90.
96. Arshad F, Lisman T, Porte RJ. Blood Markers of Portal Hypertension Are Associated with Blood Loss and Transfusion Requirements during Orthotopic Liver Transplantation. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Sep 5;46(06):751–56.
97. Eghbal MH, Samadi K, Khosravi MB, Sahmeddini MA, Ghaffaripoor S, Ghorbani M, et al. The Impact of Preoperative Variables on Intraoperative Blood Loss and Transfusion Requirements During Orthotopic Liver Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation.* 2019 Aug;17(4):507–12.
98. Yokoyama APH, Kutner JM, Sakashita AM, Nakazawa CY, de Paula TAO, Zamper RPC, et al. Risk Factors for Transfusion after Orthotopic Liver Transplantation. *Transfus. Med. Hemotherapy.* 2019;46(6):431–39.
99. Ploeg RJ, D’Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation- A multivariate analysis. *Transplantation.* 1993 Apr;55(4):807–13.
100. Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the University of Wisconsin solution era. *Transplant Proc .* 1999 Aug;31(5):2087–90.

101. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal Utilization of Donor Grafts With Extended Criteria. *Ann Surg.* 2006 Jun;243(6):748–55.
102. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, Kositamongkol P, Mahawithitwong P, Asavakarn S, et al. Analysis of Donor Risk Factors Associated With Graft Outcomes in Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Mar;44(2):320–23.
103. Ruiz de Azúa-López Z, Naranjo-Izurieta JR, Lameirao J, Martín-Villén L, Porrás-López M, Palomo-López N, et al. Cold Ischemia Time as a Factor in Post-transplantation Complications for Orthotopic Hepatic Transplantation. *Transplant Proc.* 2018 Mar;50(2):637–39.
104. Lekerika Royo N, Martínez Ruiz A, Arco Vázquez J, Gutiérrez Rico RM, Prieto Molano L, Arana Arri E, et al. Optimización transfusional en el trasplante de hígado usando terapia guiada por pruebas viscoelásticas. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2020 Jun;67(6):292–300.
105. Bonnet A, Gilquin N, Steer N, Gazon M, Quattrone D, Pradat P, et al. The use of a thromboelastometry-based algorithm reduces the need for blood product transfusion during orthotopic liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol.* 2019 Nov;36(11):825–33
106. Álamo JM, León A, Mellado P, Bernal C, Marín LM, Cepeda C, et al. Is “Intraoperating Room” Thromboelastometry Useful in Liver Transplantation? A Case-Control Study in 303 Patients. *Transplant Proc.* 2013 Dec;45(10):3637–39.
107. Smart L, Mumtaz K, Scharpf D, O’Bleness Gray N, Traetow D, Black S, et al. Rotational Thromboelastometry or Conventional Coagulation Tests in Liver Transplantation: Comparing Blood Loss, Transfusions, and Cost. *Ann Hepatol.* 2017 Nov;16(6):916–23.
108. Nascimento JCR, Neto EBL, da Silva EL, Nunes RR, Marinho DS, Muniz FN, et al. Analysis of the hemostatic therapy in liver transplantation guided by rotational thromboelastometry or conventional laboratory tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov 27;32(11):1452–57.
109. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy AA. Transfusion Predictors in Liver Transplant. *Anesth Analg.* 2004 May;1245–51.
110. Cacciarelli T v. Effect of Intraoperative Blood Transfusion on Patient Outcome in Hepatic Transplantation. *Arch. Surg.* 1999 Jan 1;134(1):25-29.



111. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transplantation*. 2006 Jan;12(1):117–23.
112. Lekerika N, Gutiérrez Rico RM, Arco Vázquez J, Prieto Molano L, Arana-Arri E, Martínez Indart L, et al. Predicting Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation: Effects on Intraoperative Blood Transfusion and Postoperative Complications. *Transplant Proc*. 2014 Nov;46(9):3087–91.
113. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, Roy JD, Marleau D, Lapointe R, et al. Coagulation Defects Do Not Predict Blood Product Requirements During Liver Transplantation. *Transplantation*. 2008 Apr 15;85(7):956–62.
114. Schumacher C, Eismann H, Sieg L, Friedrich L, Scheinichen D, Vondran FWR, et al. Use of Rotational Thromboelastometry in Liver Transplantation Is Associated With Reduced Transfusion Requirements. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2019 Apr;17(2):222–30.
115. Zamper RPC, Amorim TC, Queiroz VNF, Lira JDO, Costa LG v., Takaoka F, et al. Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study. *BMC Anesthesiol*. 2018 Dec 22;18(1):198.
116. Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, Mellado P, Gómez-Bravo MA, Álamo JM, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin. Chim. Acta*. 2015 Jun;446:277–83.
117. Noval-Padillo JA, León-Justel A, Mellado-Miras P, Porrás-López F, Villegas-Duque D, Gómez-Bravo MA, et al. Introduction of Fibrinogen in the Treatment of Hemostatic Disorders During Orthotopic Liver Transplantation: Implications in the Use of Allogenic Blood. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):2973–74.
118. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015 Jul;19(58):1–228.
119. Nice. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Diagnostics Guidance 13: Detecting, managing and monitoring haemostatic: viscoelastometric point of care testing. Diagnostic guidance (DG13). Published: 20 August 2014.



120. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J. Surg. Res.* 2016 Jun;203(2):424–33.
121. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2544–52.
122. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion (Paris).* 2004 Oct;44(10):1453–62.
123. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, et al. Transfusion in Coronary Artery Bypass Grafting is Associated with Reduced Long-Term Survival. *Ann Thorac Surg.* 2006 May;81(5):1650–57.
124. Bolliger D, Tanaka K. Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Jun 30;43(04):386–96.
125. Lodewyckx C, Heinrichs J, Grocott HP, Karkouti K, Romund G, Arora RC, et al. Point-of-care viscoelastic hemostatic testing in cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J of Anesth* 2018 Dec 7;65(12):1333–47.
126. Li C, Zhao Q, Yang K, Jiang L, Yu J. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis .* 2019 Apr;11(4):1170–81.
127. Meco M, Montisci A, Giustiniano E, Greco M, Pappalardo F, Mammana L, et al. Viscoelastic Blood Tests Use in Adult Cardiac Surgery: Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Jan;34(1):119–27.
128. 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 Jan;106(1):32–44.
129. Spiess BD, Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body S, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion (Paris).* 2004 Aug;44(8):1143–48.

130. Pereboom ITA, Lisman T, Porte RJ. Platelets in liver transplantation: Friend or foe? *Liver Transplantation*. 2008 Jul;14(7):923–31.
131. Carll T, Wool GD. Basic principles of viscoelastic testing. *Transfusion (Paris)*. 2020 Oct;60 Suppl 6:S1-S9.
132. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, Streif W, Nussbaumer W, Klingler A, et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J. Thromb Haemost*. 2007 May;5(5):1019–25.
133. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Lemma L, Jovani M, Rebulli P, et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver International*. 2013 Mar;33(3):362–67.
134. Tangcheewinsirikul N, Moonla C, Uaprasert N, Pittayanon R, Rojnuckarin P. Viscoelastometric versus standard coagulation tests to guide periprocedural transfusion in adults with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Vox Sang*. 2022 Apr 15;117(4):553–61.
135. Gaspari R, Teofili L, Aceto P, Valentini CG, Punzo G, Sollazzi L, et al. Thromboelastography does not reduce transfusion requirements in liver transplantation: A propensity score-matched study. *J Clin Anesth*. 2021 May;69:110154.
136. Kestin A, Valeri C, Khuri S, Loscalzo J, Ellis P, MacGregor H, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass [see comments]. *Blood* . 1993 Jul 1;82(1):107–17.
137. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998 Dec;66(6):2145–52.
138. Holloway DS, Summari L, Sandesara J, Paul Vagher J, Alexander JC, Caprini JA. Decreased Platelet Number and Function and Increased Fibrinolysis Contribute to Postoperative Bleeding in Cardiopulmonary Bypass Patients. *Thromb Haemost*. 1988 Apr 18;59(01):062–67.
139. Shibamiya A, Tabuchi N, Chung J, Sunamori M, Koyama T. Formation of tissue factor-bearing leukocytes during and after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost*. 2004 Nov 29;92(07):124–31.
140. Spiess BD, Silvey G. Overview of myocardial outcome: the interrelationships among coagulation, inflammation, and endothelium. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000 Jun;14(3 Suppl 1):2–5; discussion 37-38.

141. Woodman R, Harker L. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood*. 1990 Nov 1;76(9):1680–97.
142. Royston D, Kovesi T, Marczin N. The unwanted response to cardiac surgery: Time for a reappraisal? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Jan;125(1):32–35.
143. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J. Heart Lung Transplant*. 2013 Feb;32(2):141–56.
144. Rinder CS, Mathew JP, Rinder HM, Bonan J, Ault KA, Smith BR. Modulation of Platelet Surface Adhesion Receptors during Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology*. 1991 Oct 1;75(4):563–70.
145. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995 Oct;60(4):1008–14.
146. van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildevuur CR. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1990 May;99(5):788–96; discussion 796-97.
147. Ray MJ, Hawson GAT, Just SJE, McLachlan G, O'Brien M. Relationship of platelet aggregation to bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994 Apr;57(4):981–86.
148. Scharf R. Drugs that Affect Platelet Function. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Oct 30;38(08):865–83.
149. Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1415–27.
150. Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The Effects of Fibrinogen Levels on Thromboelastometric Variables in the Presence of Thrombocytopenia. *Anesth Analg*. 2009 Mar;108(3):751–58.
151. Groeneveld DJ, Adelmeijer J, Hugenholtz GCG, Ariëns RAS, Porte RJ, Lisman T. Ex vivo addition of fibrinogen concentrate improves the fibrin network structure in plasma samples taken during liver transplantation. *J. Thromb Haemost*. 2015 Dec;13(12):2192–201.
152. Scarlatescu E, Kietai SA, Tomescu DR. The effect of a viscoelastic-guided bleeding algorithm implementation on blood products use in adult liver transplant

- patients. A propensity score-matched before-after study. *Transfus. Apher. Sci.* 2022 Apr;61(2):103322.
153. Sabate A, Dalmau A. Fibrinogen: A Clinical Update on Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Dec;47(10):2925–28.
154. Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, Huffmyer JL. The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg.* 2018 Jan;126(1):46–61.
155. Senzolo M. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12(48):7725-36.
156. Sabate A, Gutiérrez R, Beltrán J, Mellado P, Blasi A, Acosta F, et al. Impact of Preemptive Fibrinogen Concentrate on Transfusion Requirements in Liver Transplantation: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am. J. Transplant.* 2016 Aug;16(8):2421–29.
157. Curry NS, Davenport R, Pavord S, Mallett S v., Kitchen D, Klein AA, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding. *Br J Haematol.* 2018 Sep;182(6):789–806.
158. Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of Hemorrhage in Cardiothoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013 Aug;27(4):S20–34.
159. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Sep;138(3):694–702.
160. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery. *Anesthesiology.* 2011 Dec 1;115(6):1179–91.
161. Afshari A, Wikkelsø A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. In: Afshari A, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 22;2016(8):CD007871.
162. Solomon C, Baryshnikova E, Tripodi A, Schlimp CJ, Schöchl H, Cadamuro J, et al. Fibrinogen measurement in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass:

- Analysis of repeatability and agreement of Clauss method within and between six different laboratories. *Thromb Haemost.* 2014 Dec 1;112(07):109–17.
163. Mace H, Lightfoot N, McCluskey S, Selby R, Roy D, Timoumi T, et al. Validity of Thromboelastometry for Rapid Assessment of Fibrinogen Levels in Heparinized Samples During Cardiac Surgery: A Retrospective, Single-center, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jan;30(1):90–95.
164. Erdoes G, Koster A, Meesters MI, Ortmann E, Bolliger D, Baryshnikova E, et al. The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: an international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. *Anaesthesia.* 2019 Dec 17;74(12):1589–600.
165. Caballero M, Sabate A, Gutiérrez R, Beltrán J, Pérez L, Pujol R, et al. Blood component requirements in liver transplantation: effect of 2 thromboelastometry-guided strategies for bolus fibrinogen infusion—the TROMBOFIB randomized trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2023 Jan;21(1):37–46.
166. Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Fibrinogen Concentrate Supplementation After Complex Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jun 15;4(6):e002066.
167. Ranucci M, Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth.* 2016 May;116(5):618–23.
168. Erdoes G, Dietrich W, Stucki MP, Merz TM, Angelillo-Scherrer A, Nagler M, et al. Short-term recovery pattern of plasma fibrinogen after cardiac surgery: A prospective observational study. *PLoS One.* 2018 Aug 3;13(8):e0201647.
169. Zindovic I, Sjögren J, Bjursten H, Ingemansson R, Ingimarsson J, Larsson M, et al. The Coagulopathy of Acute Type A Aortic Dissection: A Prospective, Observational Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 Oct;33(10):2746–54.
170. Shams Hakimi C, Singh S, Hesse C, Jeppsson A. Effects of fibrinogen and platelet transfusion on coagulation and platelet function in bleeding cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019 Apr;63(4):475–82.
171. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 Jun;34(6):332–95.

172. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Feb;32(1):88–120.
173. 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 Anesth.* 2001 Dec;48(11):1075–79.
174. Cywinski JB, Alster JM, Miller C, Vogt DP, Parker BM. Prediction of Intraoperative Transfusion Requirements During Orthotopic Liver Transplantation and the Influence on Postoperative Patient Survival. *Anesth Analg.* 2014 Feb;118(2):428–37.
175. 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.* 2014 Feb;50(1):99–105.
176. Alonso IJ, Maestro OC, Gómez NF, Mateos RS, Quinto AM, Molero FC, et al. Mind the Model for End-Stage Liver Disease: Model for End-Stage Liver Disease Score as an Indicator of Hemoderivate Transfusion and Survival in Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Jan;47(1):97–99.
177. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion (Paris).* 2006 Jul;46(7):1120–29.
178. Karkouti K, O’Farrell R, Yau TM, Beattie WS. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anesth.* 2006 Aug;53(8):781–94.
179. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox Sang.* 2009 May;96(4):324–32.
180. Tibi P, McClure RS, Huang J, Baker RA, Fitzgerald D, Mazer CD, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *Ann Thorac Surg.* 2021 Sep;112(3):981–1004.
181. Miles LF, Richards T. Hematinic and Iron Optimization in Peri-operative Anemia and Iron Deficiency. *Curr Anesthesiol Rep.* 2022 Mar 19;12(1):65–77.
182. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in Liver Surgery: Prevention and Treatment. *Clin Liver Dis.* 2009 Feb;13(1):145–54.

183. Feng ZY, Xu X, Zhu SM, Bein B, Zheng SS. Effects of Low Central Venous Pressure During Preanhepatic Phase on Blood Loss and Liver and Renal Function in Liver Transplantation. *World J Surg.* 2010 Aug 7;34(8):1864–73.
184. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, et al. Transfusion Rate for 500 Consecutive Liver Transplantations. *Transplantation.* 2012 Jun 27;93(12):1276–81.
185. Grønbaek H, Sandahl TD, Mortensen C, Vilstrup H, Møller HJ, Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jul;36(2):173–80.
186. Ferlitsch M, Reiberger T, Hoke M, Salzl P, Schwengerer B, Ulbrich G, et al. Von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2012 Oct;56(4):1439–47.
187. la Mura V, Reverter JC, Flores-Arroyo A, Raffa S, Reverter E, Seijo S, et al. Von Willebrand factor levels predict clinical outcome in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gut.* 2011 Aug 1;60(8):1133–38.
188. Chidananda Swamy M. Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth .* 2014;58(5):647-51.
189. Hosein Shokouh-Amiri M, Osama Gaber A, Bagous WA, Grewal HP, Hathaway DK, Vera SR, et al. Choice of Surgical Technique Influences Perioperative Outcomes in Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2000 Jun;231(6):814–23.
190. Paolo F. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol.* 2013;5(1):1-15.
191. Bayly PJM, Thick M. Reversal of post-reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 1994 Dec;73(6):840–42.
192. Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of Bleeding in Dialysis Patients. *Semin Dial.* 2009 May;22(3):279–86.
193. Acedillo RR, Shah M, Devereaux PJ, Li L, Iansavichus A v., Walsh M, et al. The Risk of Perioperative Bleeding in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ann Surg .* 2013 Dec;258(6):901–13.
194. Shin HJ, Ko E, Jun I, Kim HJ, Lim CH. Effects of perioperative erythropoietin administration on acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Medicine .* 2022 Mar 4;101(9):e28920.



195. Liaw PatriciaCY, Becker DL, Stafford AR, Fredenburgh JC, Weitz JI. Molecular Basis for the Susceptibility of Fibrin-bound Thrombin to Inactivation by Heparin Cofactor II in the Presence of Dermatan Sulfate but Not Heparin. *J. Biol. Chem.* 2001 Jun;276(24):20959–65.
196. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, Alsoufiev A, Kater K, Goodnough LT, et al. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Jul;110(1):46–54.
197. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW, Alsoufiev A, Joiner-Maier D, Santoro SA, et al. More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost.* 1996 Dec;76(6):902–08.
198. Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, et al. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Mar;99(3):518–27.
199. Lindblad B. Protamine sulphate: A review of its effects: Hypersensitivity and toxicity. *Eur J Vasc Surg.* 1989 Jun;3(3):195–201.
200. Parkin TW, Kvale WF. Neutralization of the anticoagulant effects of heparin with protamine (salmine). *Am Heart J.* 1949 Mar;37(3):333–42.
201. Portmann AF, Holden WD. Protamine (salmine) sulphate, heparin, and blood coagulation. *J. Clin. Investig.* 1949 Nov 1;28(6 Pt 2):1451–58.
202. Ferguson JH. The action of heparin, serum albumin (crystalline), and salmine on blood-clotting mechanisms (in vitro). *Am. J. Physiol. C.* 1940 Sep 30;130(4):759–70.
203. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2018 May;120(5):914–27.
204. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP, et al. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011 Mar;91(3):944–82.
205. Wei H, Child LJ. Clinical utility of viscoelastic testing in chronic liver disease: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020 Nov 27;12(11):1115–27.
206. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1535–42.



207. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, Fisher RA, Sterling RK, Luketic VA, et al. Effect of hyponatraemia on outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Int.* 2009 Aug;29(7):1071–77.
208. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008 Sep;48(3):1002–10.
209. Leise M, Cárdenas A. Hyponatremia in Cirrhosis: Implications for Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2018 Nov;24(11):1612–21.
210. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *NEJM.* 2008 Sep 4;359(10):1018–26.
211. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1652–60.
212. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The Association Between the Serum Sodium Level and the Severity of Complications in Liver Cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2009;24(2):106-12.
213. Mihaylov P, Nagai S, Ekser B, Mangus R, Fridell J, Kubal C. Prognostic Impact of Peritransplant Serum Sodium Concentrations in Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2019 Jul 16;24:418–25.
214. Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, Schumann R. Sodium Homeostasis During Liver Transplantation and Correlation with Outcomes. *Anesth Analg.* 2014 Dec;119(6):1420–28.
215. Ewalenko P, Deloof T, Peeters J. Composition of fresh frozen plasma. *Crit Care Med.* 1986 Feb;14(2):145–46.
216. Xia VW, Fond A, Du B. Ascites, but Not Hyponatremia, Is Associated With High Intraoperative Transfusion and Vasopressor Requirements During Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1398–99.
217. Leong XF, Cheng M, Jong B, Hwang NC, Roscoe A. Sodium Abnormalities in Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass in Adults: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Nov;35(11):3374–84.
218. Lindner G, Funk GC, Lassnigg A, Mouhieddine M, Ahmad SA, Schwarz C, et al. Intensive care-acquired hypernatremia after major cardiothoracic surgery is associated with increased mortality. *Intensive Care Med.* 2010 Oct 24;36(10):1718–23.

219. Cecconi M, Hochrieser H, Chew M, Grocott M, Hoeft A, Hoste A, et al. Preoperative abnormalities in serum sodium concentrations are associated with higher in-hospital mortality in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth.* 2016 Jan;116(1):63–69.
220. Wester C, Zhang TS, Harrington MA, Halawi MJ. Sodium Abnormalities Are an Independent Predictor of Complications in Total Joint Arthroplasty: A Cautionary Tale! *J Arthroplasty.* 2021 Dec;36(12):3859–63.
221. Costa M, Dalmau A, Sabate A, Koo M, Aparicio I, Contreras L. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2014 May;80(5):568–73.
222. Sinigre T, Duron C, Lecompte T, Pereira B, Massoulier S, Lamblin G, et al. Increased factor VIII plays a significant role in plasma hypercoagulability phenotype of patients with cirrhosis. *J. Thromb. Haemost.* 2018 Jun 17;16(6):1132–40.
223. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O’Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol.* 2016 Mar;64(3):717–35.
224. de Vries JJ, Veen CSB, Snoek CJM, Kruip MJHA, de Maat MPM. FIBTEM clot firmness parameters correlate well with the fibrinogen concentration measured by the Clauss assay in patients and healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Nov 2;80(7):600–05.
225. Ranucci M, Baryshnikova E, Simeone F, Ranucci M, Scolletta S. Moderate-degree acidosis is an independent determinant of postoperative bleeding in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Aug;81(8):885–93.
226. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M. The Effect of Temperature and pH on the Activity of Factor VIIa: Implications for the Efficacy of High-Dose Factor VIIa in Hypothermic and Acidotic Patients. *J. Trauma.* 2003 Nov;55(5):886–91.
227. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, Delgado A v., Holcomb JB. Independent Contributions of Hypothermia and Acidosis to Coagulopathy in Swine. *J. Trauma.* 2005 May;58(5):1002–10.
228. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does Bicarbonate Correct Coagulation Function Impaired by Acidosis in Swine? *The J. Trauma.* 2006 Jul;61(1):99–106.

229. Dirkmann D, Radü-Berlemann J, Görlinger K, Peters J. Recombinant tissue-type plasminogen activator–evoked hyperfibrinolysis is enhanced by acidosis and inhibited by hypothermia but still can be blocked by tranexamic acid. *J. Trauma*. 2013 Feb;74(2):482–88.
230. Horton S, Augustin S. Activated Clotting Time (ACT). *Methods Mol Biol*. 2013;992:155-167.
231. World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief. World Health Organization. Geneva; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346655>.
232. Meybohm P, Westphal S, Ravn HB, Ranucci M, Agarwal S, Choorapoikayil S, et al. Perioperative Anemia Management as Part of PBM in Cardiac Surgery – A Narrative Updated Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Apr;34(4):1060–73.
233. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, et al. Transfusion Requirements After Cardiac Surgery. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1559-67.
234. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *NEJM*. 2017 Nov 30;377(22):2133–44.
235. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *NEJM*. 2018 Sep 27;379(13):1224–33.
236. Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Foco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc*. 1991 Oct;23(5):2451–52.
237. Cywinski JB, Mascha E, Miller C, Eghtesad B, Nakagawa S, Vincent JP, et al. Association between donor-recipient serum sodium differences and orthotopic liver transplant graft function. *Liver Transpl*. 2008 Jan;14(1):59–65.
238. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, Milgrom ML, Chestovich P, Vandenboom C, et al. Severe Hyponatremia in Deceased Liver Donors Does Not Impact Early Transplant Outcome. *Transplantation*. 2010 Aug 27;90(4):438–43.
239. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: Effect of correction of donor hyponatremia. *Liver Transpl Surg*. 1999 Sep;5(5):421–28.

240. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004 Oct;36(8):2215–18.
241. Sánchez-Pérez B, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Suárez MA, Pérez JA, Jiménez M, et al. Preoperative Factors and Models Predicting Mortality in Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Apr;37(3):1499–501.
242. Boin IFSF, Capel C, Ataide EC, Cardoso AR, Caruy CA, Stucchi RSB. Pretransplant Hyponatremia Could Be Associated With a Poor Prognosis After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2010 Dec;42(10):4119–22.
243. Rodríguez-Martín I, Sánchez-Mora C, Fernández-López AR, González-Fernández FJ, Téllez-Cantero JC, Blanco-Márquez V, et al. Evaluation of health outcomes after the implementation of rotational thromboelastometry in patients undergoing cardiac surgery. *Scand J Clin Lab Invest.* 2022 Apr 1;82(2):143–49.
244. Karrar S, Reniers T, Filius A, Bunge JJH, Bekkers JA, Hoeks SE, et al. Rotational Thromboelastometry-Guided Transfusion Protocol to Reduce Allogeneic Blood Transfusion in Proximal Aortic Surgery With Deep Hypothermic Circulatory Arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Apr;36(4):1029–39.
245. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW, Spitznagel E, Lappas DG. Factors Associated with Excessive Postoperative Blood Loss and Hemostatic Transfusion Requirements. *Anesth Analg.* 1996 Jan;82(1):13–21.
246. Despotis GJ, Goodnough LT. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000 Aug;70(2):S20–32.
247. Haensig M, Kempfert J, Kempfert PM, Girdauskas E, Borger MA, Lehmann S. Thrombelastometry guided blood-component therapy after cardiac surgery: a randomized study. Afshari A, editor. *BMC Anesthesiol.* 2019 Dec 6;19(1):201-37.
248. Fedele PL, Polizzotto MN, Grigoriadis G, Waters N, Comande M, Borosak M, et al. Profiling clinical platelet and plasma use to inform blood supply and contingency planning: PUPPY, the prospective utilization of platelets and plasma study. *Transfusion (Paris).* 2016 Oct;56(10):2455–65.
249. Flint AWJ, Bailey M, Reid CM, Smith JA, Tran L, Wood EM, et al. Preoperative identification of cardiac surgery patients at risk of receiving a platelet transfusion:

- The Australian Cardiac Surgery Platelet Transfusion risk prediction tool. *Transfusion (Paris)*. 2020 Oct 5;60(10):2272–83.
250. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205–13.
251. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(3):365–94.
252. National Blood Authority. Patient Blood Management Guidelines: Module 2 Perioperative. Disponible en: <https://www.blood.gov.au/patient-blood-management-pbm>
253. Healey CM, Kumbhani DJ, Healey NA, Crittenden MD, Gibson SF, Khuri SF. Impact of intraoperative myocardial tissue acidosis on postoperative adverse outcomes and cost of care for patients undergoing prolonged aortic clamping during cardiopulmonary bypass. *Am J Surg*. 2009 Feb;197(2):203–10.
254. Yoon J, Cheon J, Choi YJ, Byeon G, Ahn J, Choi E, et al. The correlation between conventional coagulation tests and thromboelastography in each phase of liver transplantation. *Clin Transplant*. 2019 Mar 21;33(3):e13478.
255. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017 Jun;118(6):823–33.
256. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2005 Jun;16(4):301–10.
257. Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth*. 2013 Feb;110(2):222–30.
258. Haas T, Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Speer O, Schmutz M, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth*. 2012 Jan;108(1):36–41.
259. Johansson PI. Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Apr;25(2):235–41.
260. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Fresh Frozen Plasma Is Independently Associated With a Higher Risk of Multiple

- Organ Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome. *J. Trauma* 2009 Aug;67(2):221–30.
261. Johnson JL. Effect of Blood Products Transfusion on the Development of Postinjury Multiple Organ Failure. *Arch. Surg.* 2010 Oct 1;145(10):973-977.
262. Roullet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A, et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2010 Apr;104(4):422–28.
263. Schochl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care.* 2011;15(6):R265.
264. Blasi A, Beltrán J, Pereira A, Martinez-Palli G, Torrents A, Balust J, et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion (Paris).* 2012 Sep;52(9):1989–98.
265. Jeong SM, Song JG, Seo H, Choi JH, Jang DM, Hwang GS. Quantification of Both Platelet Count and Fibrinogen Concentration Using Maximal Clot Firmness of Thromboelastometry During Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2015 Jul;47(6):1890–95.
266. Hashir A, Singh S, Krishnan G, Subramanian R, Gupta S. Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant. *Indian J Anaesth.* 2019;63(1):21-25.
267. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2014 Feb;112(2):290–97.
268. Dirkmann D, Görlinger K, Dusse F, Kottenberg E, Petters J. Early thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: a step towards earlier decision making. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013 May;57(5):594–603.
269. Olde Engberink RHG, Kuiper GJAJM, Wetzels RJH, Nelemans PJ, Lance MD, Beckers EAM, et al. Rapid and Correct Prediction of Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia With Rotational Thromboelastometry in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Apr;28(2):210–16.

270. Blasi A, Sabate A, Beltran J, Costa M, Reyes R, Torres F. Correlation between plasma fibrinogen and FIBTEM thromboelastometry during liver transplantation: a comprehensive assessment. *Vox Sang*. 2017 Nov;112(8):788–95.
271. Practice Guidelines for Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006 Jul 1;105(1):198–208.
272. Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, et al. A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion (Paris)*. 2012 Jan;52(1):14–22.
273. Collins PW, Solomon C, Sutor K, Crispin D, Hochleitner G, Rizoli S, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*. 2014 Oct;113(4):585–95.
274. Leyra F, Jofre C, Peña N, Olmos E, del Campo JM, Aranzubia M, et al. Prediction of platelet counts with ROTEM-sigma in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2022 Jul;88(7–8).
275. Scala E, Coutaz C, Gomez F, Alberio L, Marcucci C. Comparison of ROTEM Sigma to Standard Laboratory Tests and Development of an Algorithm for the Management of Coagulopathic Bleeding in a Tertiary Center. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Mar;34(3):640–49.
276. Ranucci M, Solomon C. Supplementation of fibrinogen in acquired bleeding disorders: experience, evidence, guidelines, and licences. *Br J Anaesth*. 2012 Aug;109(2):135–37.
277. Tanaka KA, Bader SO, Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014 Feb;27(1):72–80.
278. Li JY, Gong J, Zhu F, Moodie J, Newitt A, Uruthiramoorthy L, et al. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery. *Anesth Analg*. 2018 Sep;127(3):612–21.
279. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(6):788–803.
280. Gibbs NM, Weightman WM. Diagnostic accuracy of viscoelastic point-of-care identification of hypofibrinogenaemia in cardiac surgical patients: A systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2020 Sep 4;48(5):339–53.





## **ANEXOS**



## **ANEXOS**

1. Protocolo de manejo anestésico en el trasplante hepático.
2. Cuaderno de recogida de datos estudio de trasplante hepático.
3. Protocolo de manejo anestésico en cirugía cardiaca.
4. Cuaderno de recogida de datos estudio de cirugía cardiaca.
5. Artículo: “Optimización transfusional en el trasplante de hígado usando terapia guiada por pruebas viscoelásticas”- Revista Española de Anestesiología y Reanimación.

PROTOCOLO DE MANEJO ANESTÉSICO EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Los pacientes se monitorizaron con un electrocardiograma de 5 derivaciones, oximetría de pulso, capnografía, presión arterial invasiva y catéter de arteria pulmonar Swan-Ganz.

Se utilizó anestesia intravenosa para la inducción y el mantenimiento del paciente.

Tras la colocación del paciente, antes del inicio de la cirugía, se extrae sangre arterial para la realización de la primera analítica y del primer ROTEM en el caso del grupo estudio.

La fluidoterapia restrictiva se realizó con cristaloides/coloides (7-10 ml/kg).

Mantenimiento de la normotermia.

Corrección de la acidosis para mantener un valor de pH superior a 7,3.

Administración de calcio endovenoso para mantener la cifra de calcio iónico en plasma en el rango de referencia de los laboratorios del centro.

Respecto a la reposición de derivados sanguíneos y fármacos coadyuvantes.

En ambos grupos se tiene como cifra objetivo una Hb = 8 g/dl.

-En el grupo control:

Administración de concentrados de plaquetas si la cifra de plaquetas en sangre es inferior a 50.000 plaquetas/ $\mu$ l.

Administración terapéutica de fibrinógeno durante el procedimiento quirúrgico:

Corrección siempre ante determinaciones inferiores a 1 g/L. Cuando los valores del fibrinógeno se encuentren entre 1 y 1,5 g/L, corregir únicamente si existe sangrado activo. Cifras de fibrinógeno superiores a 1,5 g/L, no se corrigen.

La administración de PFC estará limitada a si existe un sangrado continuo no corregido con las medidas anteriores. La cantidad de PFC administrado será a razón de 2 unidades en 30 minutos.

-En el grupo estudio (ROTEM), se realizará una terapia guiada por objetivos según los puntos de corte estandarizados por Görlinger (Figura 11).

En ninguno de los dos grupos se ha utilizado la sangre coleccionada del lecho quirúrgico.

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS-TRASPLANTE HEPÁTICO**

DATOS DE FILIACIÓN

**Código:** \_\_\_\_\_ **Fecha del trasplante:** \_\_\_\_\_ **Fecha de nacimiento:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** Hombre (0)  Mujer (1)

**Talla (m)** \_\_\_\_\_ **Peso (kg)** \_\_\_\_\_

**Child** \_\_\_\_\_ **Meld** \_\_\_\_\_

**Motivo del trasplante:**

Cirrosis hepática: (0)

    Etílica: (0)       Viral VHB: (1)       Viral VHC: (2)

    Autoinmune: (3)       Criptogenética: (4)

Hepatopatías colestásicas crónicas: (1)

    CBP: (0)       Colangitis esclerosante: (1)

    Cirrosis biliar secundaria: (2)

Hepatocarcinoma: (2)

Fallo hepático fulminante: (3)

Causas hereditarias: (4)

    Amiloidosis: (0)       Hemocromatosis: (1)

    Otras: (2)       (especificar) \_\_\_\_\_

Rechazo del injerto: (5)

    Subagudo: (0)       Crónico: (1)

Otras causas: (6)       (especificar) \_\_\_\_\_

**Patología asociada:**

Ascitis:                                      No(0)       Si(1)       N.º episodios: \_\_\_\_\_

Varices esofágicas:                      No(0)       Si(1)

HDA:    No(0)       Si(1)

HTP:    No(0)       Si(1)

Encefalopatía hepática:                  No(0)       Si(1)

Hepatocarcinoma:                          No(0)       Si(1)

Síndrome hepatorenal:                    No(0)       Si(1)

Síndrome Hepato-pulmonar:              No(0)       Si(1)

Hipertensión Porto-pulmonar : No(0)       Si(1)

**Tipo de intervención quirúrgica:**

Trasplante: (0)       Retrasplante: (1)       Trasplante hepático y renal: (2)

COMORBILIDAD

Serología: VIH:(0)  VHB:(1)  VHC:(2)  VHE:(3)  VHD:(4)

Toxicología: Exbebedor: No(0)  Si(1)

ExADVP: No(0)  Si(1)

## Factores de Riesgo Cardiovasculares:

Tabaquismo activo: No(0)  Si(1)

Exfumador: No(0)  Si(1)

Hipertensión arterial: No(0)  Si(1)

Diabetes Mellitus: No(0)  Si(1)

Hipercolesterolemia: No(0)  Si(1)

Cardiopatía: No(0)  Si(1)

Cardiopatía isquémica	0		ACFA	1	
Flutter auricular	2		Valvulopatía	3	
Miocardopatía dilatada	4		Insuficiencia cardiaca	5	
Miocardopatía hipertrófica	6		Miocardopatía restrictiva	7	
Bloqueos de conducción	8		Enfermedades del pericardio	9	
Hipertensión pulmonar	10		Otras	10	

Enfermedad pulmonar: NO(0)  SI(1)

EPOC	0		Asma	1	
Bronquiectasias	2		Bronquiolitis obliterante	3	
Enfermedad intersticial	4		TBC previa	5	
Enfermedades pleurales	6		Enfermedades vasculares	7	
Hipertensión pulmonar	8		Otras	9	

Enfermedad neurológica: NO(0)  SI(1)

ACV	0		Trastornos del movimiento	1	
Epilepsia	2		Enfermedad del SNP	3	
Miastenia gravis	4		Otra	5	

Enfermedad renal: NO(0)  SI(1)

IRC	0		Trasplante renal	1	
Síndrome nefrótico	2		Nefropatía obstructiva	3	
Litiasis renal	4		Poliquistosis renal	5	
Otras	6				

Enfermedades vasculares: No(0)  SI(1)

Arteriopatía periférica	0		Aneurisma de aorta	1	
Insuficiencia venosa periférica	2		Otras	3	

Alteraciones hemostáticas: NO(0)  SI(1)

Especificar:

TVP previo: No(0)  Si(1)

TEP previo: No(0)  Si(1)

Estudio de hipercoagulabilidad: No(0)  Si(1)

Resultado: Negativo (0)  Positivo(1)

Tratamiento:

Anticoagulante: (0)  Antiagregante:(1)  Antifibrinolítico:(2)

Enfermedades hereditarias: No(0)  Si(1)

Riesgo trombótico: No(0)  Si(1)

Factor V de Leiden	0		Mutación del gen de la protamina	1	
Déficit de antitrombina III	2		Déficit de proteína S	3	
Déficit de proteína C	4		Disfibrinogenemia	5	
Hiperhomocistinemia	6		Síndrome de Von Willebrand	7	
Síndrome de Bernard Soulier	8		Hemofilia	9	
Otros	10				



DATOS DEL DONANTE

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Talla:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** Hombre (0)                  Mujer(1)

**Factores de riesgo cardiovasculares:**

HTA(0):     DM (1):     DLP (2):     Arteriopatía periférica(3):     Tabaquismo(4):

**Causa de la muerte:**

Trauma (0):     Anoxia (1):     ACV(2):     Otros (3): \_\_\_\_\_

Biopsia: Esteatosis (0): \_\_\_\_\_%

Procedencia: Local(0):     Regional(1):     Nacional(2):

DATOS DEL TRASPLANTE

## MARCADORES ANALÍTICOS PREOPERATORIOS:

	Valor	Unidades
pH venoso		
Bicarbonato venoso		mmol/l
Creatinina		mg/dl
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/L
Bilirrubina total		mg/dl
GOT		U/L
GPT		U/L
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 1000/ $\mu$ l
Fibrinógeno		mg/dl
A.P.T.T.		s
Índice Protrombina		%
Dímeros		
Monómeros de Fibrina		

FASE I

Duración Fase I (min): \_\_\_\_\_

**Swan-Ganz:**

<b>FASE I</b>	
<b>SvO2</b> (Saturación venosa oxígeno)	
<b>GC</b> (Gasto cardiaco)	
<b>ICa</b> (Índice cardiaco)	
<b>RVS</b> (Resistencias vasculares sistémicas)	
<b>PAPM</b> (Presión arterial pulmonar media)	
<b>RVP</b> (resistencias vasculares pulmonares)	

**Tromboelastograma:**

CT exTEM		s
A10 exTEM		mm
MCF exTEM		mm
Li30 exTEM		%
ML exTEM		%
A10 fibTEM		mm
MCF fibTEM		mm

**Analítica Fase I (II-10):**

	Valor	Unidades
pH arterial		
Bicarbonato arterial		mmol/l
Lactato		
Calcio iónico		mEq/L
Creatinina		mg/dl
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/L
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 1000/ $\mu$ l
Fibrinógeno		mg/dl
A.P.T.T.		s
Índice Protrombina		%
Dímeros		
Monómeros de Fibrina		

**Necesidades transfusionales:**

Cristaloides		ml
Coloides		ml
Concentrado hematíes		Unidades
PFC		Unidades
Plaquetas		Pool
Fibrinógeno		gramos
Complejo Protrombínico		Unidades
Factor VII		microgramos
Ácido tranexámico		gramos

FASE II

Duración Fase II (min): \_\_\_\_\_

**Swan-Ganz:**

<b>FASE II</b>	
<b>SvO2</b>	
<b>GC</b>	
<b>ICa</b>	
<b>RVS</b>	
<b>PAPM</b>	
<b>RVP</b>	

**Tromboelastograma**

CT exTEM		s
A10 exTEM		mm
MCF exTEM		mm
Li30 exTEM		%
ML exTEM		%
A10 fibTEM		mm
MCF fibTEM		mm

**Analítica Fase II (II + 20)**

	Valor	Unidades
pH arterial		
Bicarbonato arterial		mmol/l
Lactato		
Calcio iónico		mEq/L
Creatinina		mg/dl
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/L
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 1000/ $\mu$ l
Fibrinógeno		mg/dl
A.P.T.T.		s
Índice Protrombina		%
Dímeros		
Monómeros de Fibrina		

**Necesidades transfusionales:**

Cristaloides		ml
Coloides		ml
Concentrado hematíes		Unidades
PFC		Unidades
Plaquetas		Pool
Fibrinógeno		gramos
Complejo Protrombínico		Unidades
Factor VII		microgramos
Ácido tranexámico		gramos

Registro de temperatura (sonda esofágica): \_\_\_\_\_ °C

Tiempo de clampaje: \_\_\_\_\_ minutos

FASE III

Duración Fase III (min): \_\_\_\_\_

**Swan-Ganz:**

<b>FASE III</b>	
<b>SvO2</b>	
<b>GC</b>	
<b>ICa</b>	
<b>RVS</b>	
<b>PAPM</b>	
<b>RVP</b>	

**Tromboelastograma:**

CT exTEM		s
A10 exTEM		mm
MCF exTEM		mm
Li30 exTEM		%
ML exTEM		%
A10 fibTEM		mm
MCF fibTEM		mm

**Analítica Fase III (III+30):**

	Valor	Unidades
pH arterial		
Bicarbonato arterial		mmol/l
Lactato		
Calcio iónico		mEq/L
Creatinina		mg/dl
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/L
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 1000/ $\mu$ l
Fibrinógeno		mg/dl
A.P.T.T.		s
Índice Protrombina		%
Dímeros		
Monómeros de Fibrina		

**Necesidades transfusionales:**

Cristaloides		ml
Coloides		ml
Concentrado hematíes		Unidades
PFC		Unidades
Plaquetas		Pool
Fibrinógeno		gramos
Complejo Protrombínico		Unidades
Factor VII		microgramos
Ácido tranexámico		gramos

**Tiempos de Isquemia:**

Fría: \_\_\_\_\_ Caliente: \_\_\_\_\_



COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS

Reperusión: No(0)  Si(1)

Fibrinólisis: No(0)  Si(1)

Método de clampaje:

Técnica Piggy-back:(0)  Bypass:(1)

Shunt portocava:(2)  Clamp cava(3)

Hemofiltración: No (0)  Si(1)

Trombosis intraoperatoria: No(0)  Si(1)

Arterial: (0)  Portal: (1)  Venosa: (2)

Arritmias: No(0)  Si(1)

Parada cardiaca: NO (0)  Si(1)

INMUNOSUPRESIÓN

Tacrolimus		mg
Metilprednisolona		mg
Micofenolato		mg
Baxiliximab		mg
Daclizumab		mg
Sirolimus		mg
Everolimus		mg

POSTOPERATORIO PRIMERAS 24 HORAS**Analítica 6 h de ingreso en Reanimación:**

	Valor	Unidades
pH arterial		
Bicarbonato arterial		mmol/l
Lactato		
Calcio iónico		mEq/L
Creatinina		mg/dl
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/L
Bilirrubina total		mg/dl
GOT		U/L
GPT		U/L
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 1000/ $\mu$ l
Fibrinógeno		mg/dl
A.P.T.T.		s
Índice Protrombina		%
Dímeros		
Monómeros de Fibrina		

**Necesidades transfusionales en 24 horas:**

Cristaloides		ml
Coloides		ml
Concentrado hematíes		Unidades
PFC		Unidades
Plaquetas		Pool
Fibrinógeno		gramos
Complejo Protrombínico		Unidades
Factor VII		microgramos
Ácido tranexámico		gramos

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DURANTE EL INGRESO

**Tiempo de Ventilación mecánica:** \_\_\_\_\_ horas

**Complicaciones respiratorias:**

TRALI: No(0)  Si(1)

SDRA: No(0)  Si(1)

EAP: No(0)  Si(1)

Necesidad de VMNI: No(0)  Si(1)

Necesidad de re-IOT: No(0)  Si(1)

**Fracaso renal agudo:** No(0)  Si(1)

Necesidad de diuréticos: No(0)  Si(1)

Hemofiltración: No(0)  Si(1)

**Hemorragia:** No(0)  Si(1)

**Coagulopatía (IP<40%):** No(0)  Si(1)  **CID:** No(0)  Si(1)

**Shock hipovolémico:** No(0)  Si(1)

**Shock cardiogénico:** No(0)  Si(1)

**Infecciones sistémicas:** No(0)  Si(1)

**Infecciones locales:** No(0)  Si(1)

Especificar: Abdominal (0):  Pulmonar (1):

Urinaria (2):  Herida quirúrgica (3):

**Shock séptico:** No(0)  Si(1)

**Complicaciones Neurológicas:** No(0)  Si(1)

Especificar: Convulsiones (0):  Agitación (1):  Síndrome confusional(2):

ACV hemorrágico (3):  ACV isquémico(4):

**Reintervención quirúrgica:** No(0)  Si(1)

Especificar: Sangrado(0):  Trombosis arterial (1):

Problemas de la vía biliar(2):

**Rechazo del injerto:** No (0)  Si(1)

Días de estancia en reanimación: \_\_\_\_\_

Días totales de ingreso hospitalario: \_\_\_\_\_

Reingreso en Reanimación: No(0)  Si(1)

Especificar causa: Insuficiencia Respiratoria (0):

Insuficiencia Renal (1):

Insuficiencia Hepática (2):

Infección (3):

Reintervención (4):

Hemorragia (5):

Otras (6):  Especificar: \_\_\_\_\_

### SEGUIMIENTO

**Fecha fin de seguimiento:** \_\_\_\_\_

Éxito: No(0)  Si(1)

Éxito relacionado: No(0)  Si(1):

Fecha del éxito: \_\_\_\_\_

Pérdida del injerto: No(0)  Si(1)

Fecha de pérdida del injerto: \_\_\_\_\_

PROTOCOLO DE MANEJO ANESTÉSICO EN CIRUGÍA CARDIACA.

Tras la colocación del paciente, antes del inicio de la cirugía, se extrae sangre arterial para la valoración del tiempo de coagulación activada (ACT) y gasometría intraoperatoria; se envía analítica de hematimetría y coagulación al laboratorio, y se extrae un tubo para pruebas cruzadas. Así mismo, en el caso del grupo estudio se realiza un estudio viscoelástico de coagulación (ROTEM®).

Antes del inicio de la cirugía, se administra ácido tranexámico, bolo de 10 mg/kg + perfusión continua de 2 mg/kg/hora hasta el cierre de la piel.

Tras el inicio de la cirugía se administra heparina a dosis de 3mg/kg, previo a canulación. Se añade, así mismo, 50 mg de heparina en el purgado de la bomba de circulación extracorpórea.

Una vez en circulación extracorpórea, se ajusta la dosis de heparina, basándose en el tiempo de coagulación activada (ACT), que debe de mantenerse idealmente por encima de 400 s.

Previo a la salida de la circulación extracorpórea, el perfusionista extrae una analítica de hematimetría y 2 ml de sangre para gasometría intraoperatoria. De la misma manera, en el grupo estudio se realiza un test viscoelástico.

Tras la salida de circulación extracorpórea, se administra protamina para reversión de la heparina.

Diez minutos después de la administración de la protamina se extrae sangre arterial para la realización de ACT, de cara al control de la reversión de la heparina y la gasometría intraoperatoria. Así mismo, se envía a laboratorio un tubo de hematimetría y un tubo de coagulación. En el grupo estudio se realiza un test viscoelástico.

Si hay más analíticas que el anesestesiólogo considere convenientes, se enviarán posteriormente. Y en el grupo estudio se realizarán los test viscoelásticos que se precise.

Respecto a la reposición de derivados sanguíneos y fármacos coadyuvantes:

En ambos grupos el objetivo de hemoglobina es de 8 g/dl.

En el grupo control:

Administración de concentrados de plaquetas si la cifra de plaquetas en sangre es inferior a 100.000/ $\mu$ l.

Administración de fibrinógeno:

Siempre ante valores inferiores a 1 g/L. Cuando los valores del fibrinógeno se encuentren entre 1 y 1,5 g/L, corregir únicamente si existe sangrado.

La administración de PFC con objetivo de IP>50%.

En el grupo estudio las transfusiones se guían por el algoritmo de decisión terapéutica propuesto por Klaus Görlinger<sup>10</sup> (Figura 39).

## CUADERNO RECOGIDA DE DATOS CIRUGÍA CARDIACA

## DATOS GENERALES Y DE FILIACIÓN

PACIENTE:	(número de inclusión)
-----------	-----------------------

CIC	
-----	--

FECHA INTERVENCIÓN		QUIRÓFANO	
HORA DE ENTRADA		INICIO DE IQ	
HORA DE SALIDA		FIN DE IQ	
DIAGNÓSTICO			
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA			
CIRUGÍA	PROGRAMADA	0	URGENTE 1
REINTERVENCIÓN	NO	0	SI 1

EDAD		PESO	
TALLA		SC	

ALERGIAS	SI	0	NO	1
----------	----	---	----	---

ASA	I	II	III	IV
	0	1	2	3

**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES**

- Tabaquismo activo:      No (0)       Si (1)   
 Hipertensión arterial:      No (0)       Si (1)   
 Diabetes Mellitus:      No (0)       Si (1)   
 Hipercolesterolemia :      No (0)       Si (1)

**CARDIOPATÍA**

<b>CARDIOPATÍA ISQUÉMICA</b>	NO (0)		SI (1)		<b>MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA</b>	NO (0)	SI (1)
<i>ARTERIA AFECTADA</i>							
CD (0)	DA (1)	CX (2)	DP (3)	TRONCO CI (4)			
<b>VALVULOPATÍA</b>	NO (0)		SI (1)		<b>BLOQUEOS DE CONDUCCIÓN</b>	NO(0)	SI(1)
					<b>MARCAPASOS</b>	NO (0)	SI(1)
<i>TIPO VALVULOPATIA</i>					<b>HIPERTENSIÓN PULMONAR</b>	NO (0)	SI (1)
<i>ESTENOSIS MITRAL (0)</i>	<i>INSUFICIENCIA MITRAL (1)</i>	<i>ESTENOSIS AORTICA (2)</i>			<b>FIBRILACIÓN AURICULAR</b>	NO(0)	SI (1)
<i>INSUFICIENCIA AÓRTICA (3)</i>	<i>INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA (4)</i>	<i>ESTENOSIS PULMONAR (5)</i>			<b>FLUTTER AURICULAR</b>	NO (0)	SI (1)
<i>INSUFICIENCIA PULMONAR (6)</i>					<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	NO (0)	SI (1)

**ENFERMEDAD VASCULAR**

**NO (0)       SI(1)**

<b>DILATACIÓN AORTICA</b>	NO (0)		SI (1)		<b>AFECTACIÓN</b>		
<b>DISECCIÓN</b>	NO (0)		SI (1)		PROXIMAL (0)	CAYADO AORTICO (1)	DISTAL (2)
<b>ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA</b>	NO (0)		SI (1)				



**ENFERMEDAD PULMONAR**NO (0) SI (1) 

<b>EPOC</b>	NO(0)	SI (1)	<b>BRONQUIECTASIAS</b>	NO (0)	SI (1)
<b>ASMA</b>	NO (0)	SI (1)	<b>HIPERTENSIÓN PULMONAR</b>	NO (0)	SI (1)
<b>OTRAS (especificar)</b>					

**ENFERMEDAD NEUROLÓGICA**NO (0) SI (1) 

<b>ACV PREVIO</b>	NO (0)		SI (1)	
-------------------	--------	--	--------	--

**ENFERMEDAD HEPÁTICA**NO (0) SI (1) 

<b>CIRROSIS HEPÁTICA</b>	NO (0)		SI (1)	
<b>TRASPLANTE HEPATICO</b>	NO (0)		SI (1)	

**ENFERMEDAD RENAL**NO (0) SI (1) 

<b>INSUFICIENCIA RENAL CRONICA</b>	NO (0)		SI (1)	
<b>INSUFICIENCIA RENAL AGUDA</b>	NO (0)		SI (1)	

**ALTERACIONES HEMOSTÁTICAS**

NO (0)                       SI (1)

**ESPECIFICAR**

TVP previo:    NO (0)             SI (1)

TEP previo:    NO (0)             SI (1)

Estudio de hipercoagulabilidad: NO (0)             SI (1)

Resultado: NEGATIVO (0)             POSITIVO (1)

**ENFERMEDADES HEREDITARIAS**

Riesgo hemorrágico: NO (0)             SI (1)

Riesgo trombótico: NO (0)             SI (1)

Factor V de Leiden	0		Disfibrinogenemia	4	
Déficit de antitrombina III	1		Síndrome de Von Willebrand	5	
Déficit de proteína C	2		Hemofilia	6	
Déficit de proteína S	3				

TRATAMIENTO HABITUAL:

ANTICOAGULANTE	NO(0)		SI (1)	
<i>TIPO DE ANTICOAGULACIÓN</i>				
ACENOCUMAROL (0)		NUEVOS ACOS (1)	HBPM (2)	HEPARINA SÓDICA (3)

ANTIAGREGANTE	NO (0)		SI (1)		
<i>TIPO DE ANTIAGREGACIÓN</i>					
AAS 100 mg (0)	AAS 150mg (1)	AAS 300 mg(2)	CLOPIDOGREL (3)	TIROFIBAN (4)	DOBLE (AAS 100* CLOPIDOG) (5)

CORRECTA SUSPENSIÓN PREVIO A CIRUGÍA? NO (0)  SI (1)

Terapia puente? NO (0)  SI

VALOR ANALÍTICA BASAL (PREVIO A INICIO DE CIRUGÍA)

	VALOR	UNIDADES
Urea		mg/dl
Creatinina		mg/dl
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/l
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 10 <sup>3</sup> / microl
APTT		seg
Índice de Protrombina		%
INR		
Fibrinógeno		mg/dl

ROTEM BASAL (PREVIO A INICIO DE CIRUGÍA)

CT exTEM	seg	CT inTEM	seg
A5 exTEM	mm	A5 inTEM	mm
A10 exTEM	mm	A10 inTEM	mm
MCF exTEM	mm	MCF inTEM	mm
Li30 exTEM	%	Li30 inTEM	%
ML exTEM	%	ML inTEM	%
CT fibTEM	seg	CT hepTEM	seg
A5 fibTEM	mm	A5 hepTEM	mm
A10 fibTEM	mm	A10 hepTEM	mm
MCF fibTEM	mm	MCF hepTEM	mm
Li 30 fibTEM	%	Li30 hepTEM	%
ML fibTEM	%	ML hepTEM	%
A5 plaTEM			
A10 plaTEM			
MCF plaTEM			

**PREVIO A ENTRADA EN CEC**

TEMPERATURA MÍNIMA		PH	
-----------------------	--	----	--

PERDIDA SANGRE APROXIMADA		DIURESIS	
CRISTALOIDES	ml		

TRANSFUSIONES			
NO (0)		SI (1)	
CONCENTRADO HEMATIES	PLAQUETAS	PLASMA FRESCO CONGELADO	FIBRINÓGENO
----- unidades	----- pools	----- unidades	----- gramos

**CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

CANULACIÓN		DIRECTA (0)				PERIFÉRICA (1)			
HORA DE INICIO CEC				HORA DE RETIRADA CEC					
TIEMPO DE CLAPAJE				TEMPERATURA MÍNIMA					
PROBLEMAS SALIDA BOMBA	NO (0)	HIPOTENSION (1)		DESATURACIÓN (2)					
REENTRADA	SI (0)			NO (1)					
MUF/UF	SI (0)	ml		NO (1)		NO TOLERA (2)			
PROTAMINA	SI (0)			NO (1)					
FLUJO CALCULADO		HEMOCONCENTRADO		ml		DIURESIS		ml	

ACT BASAL		DOSIS HEPARINA	INICIAL	CEC	TOTAL	ACT POSTHEPARINA	
DOSIS PROTAMINA		ACT POSTPROTAMINA				% DEL BASAL (ACT)	
ACIDO TRANEXAMICO	NO (0)		SI (1)		DOSIS INICIAL	mg	
PERFUSIÓN CONTINUA	NO (0)		SI (1)				
PURGADO							
CONCENTRADO HEMATIES .....UNIDADES		PLASMA FRESCO CONGELADO .....UNIDADES			OTROS		
TRANSFUSIONES							
CONCENTRADO HEMATIES .....UNIDADES		PLASMA FRESCO CONGELADO .....UNIDADES					

TEMPERATURA:

ANALÍTICA TRAS DESCLAMPAJE AÓRTICO EN CEC

	VALOR	UNIDADES
ph		
Calcio		
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/l
Lactato		
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 10 <sup>3</sup> / microl

ROTEM tras desclampaje (EN CEC)

CT exTEM	seg	CT inTEM	seg
A5 exTEM	mm	A5 inTEM	mm
A10 exTEM	mm	A10 inTEM	mm
MCF exTEM	mm	MCF inTEM	mm
Li30 exTEM	%	Li30 inTEM	%
ML exTEM	%	ML inTEM	%
CT fibTEM	seg	CT hepTEM	seg
A5 fibTEM	mm	A5 hepTEM	mm
A10 fibTEM	mm	A10 hepTEM	mm
MCF fibTEM	mm	MCF hepTEM	mm
Li 30 fibTEM	%	Li30 hepTEM	%
ML fibTEM	%	ML hepTEM	%
A5 plaTEM			
A10 plaTEM			
MCFplaTEM			

TRANSFUSIONES SALIDA DE CEC			
CONCENTRADO HEMATIES .....U	PLASMA FRESCO CONGELADO .....U	FIBRINÓGENO .....gramos	PLAQUETAS .....pools
FACTOR VII	COMPLEJO PROTROMBINICO		

SANGRADO	
NO (0)	SI (1)

TEMPERATURA:

ANALÍTICA 20 MINUTOS TRAS PROTAMINA

	VALOR	UNIDADES
ph		
Calcio		
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/l
Lactato		
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		x 10 <sup>3</sup> / microl
APTT		seg
IP		%
INR		
Fibrinógeno		mg/dl



**ROTEM 20 minutos tras protamina**

CT exTEM	seg	CT inTEM	seg
A5 exTEM	mm	A5 inTEM	mm
A10 exTEM	mm	A10 inTEM	mm
MCF exTEM	mm	MCF inTEM	mm
Li30 exTEM	%	Li30 inTEM	%
ML exTEM	%	ML inTEM	%
CT fibTEM	seg	CT hepTEM	seg
A5 fibTEM	mm	A5 hepTEM	mm
A10 fibTEM	mm	A10 hepTEM	mm
MCF fibTEM	mm	MCF hepTEM	mm
Li 30 fibTEM	%	Li30 hepTEM	%
ML fibTEM	%	ML hepTEM	%
A5 plaTEM			
A10 plaTEM			
MCF plaTEM			

TRANSFUSIONES TRAS ROTEM 20 MINUTOS			
CONCENTRADO HEMATIES .....U	PLASMA FRESCO CONGELADO .....U	FIBRINÓGENO .....gramos	PLAQUETAS .....pools
FACTOR VII	COMPLEJO PROTROMBINICO		

SANGRADO	
NO (0)	SI (1)

ROTEM CONTROL	
NO (0)	SI (1)

CT exTEM	seg	CT inTEM	seg
A5 exTEM	mm	A5 inTEM	mm
A10 exTEM	mm	A10 inTEM	mm
MCF exTEM	mm	MCF inTEM	mm
Li30 exTEM	%	Li30 inTEM	%
ML exTEM	%	ML inTEM	%
CT fibTEM	seg	CT hepTEM	seg
A5 fibTEM	mm	A5 hepTEM	mm
A10 fibTEM	mm	A10 hepTEM	mm
MCF fibTEM	mm	MCF hepTEM	mm
Li 30 fibTEM	%	Li30 hepTEM	%
ML fibTEM	%	ML hepTEM	%
A5 plaTEM			
A10 plaTEM			
MCF plaTEM			

TRANSFUSIONES TRAS ROTEM CONTROL			
CONCENTRADO HEMATIES .....U	PLASMA FRESCO CONGELADO .....U	FIBRINÓGENO .....gramos	PLAQUETAS .....pools
FACTOR VII	COMPLEJO PROTROMBINICO		

TRANSFUSIONES TOTALES			
CONCENTRADO HEMATIES .....U	PLASMA FRESCO CONGELADO .....U	FIBRINÓGENO .....gramos	PLAQUETAS .....pools
FACTOR VII	COMPLEJO PROTROMBINICO		

PERDIDA SANGUÍNEA ESTIMADA	ml
RECUPERADOR	ml

## 24 PRIMERA HORAS UCI

## ANALÍTICA LLEGADA A UCI

	VALOR	UNIDADES
ph		
Urea		
Creatinina		
Calcio		
Sodio		mEq/L
Potasio		mEq/l
Lactato		
Hemoglobina		g/dl
Hematocrito		%
Plaquetas		$\times 10^3$ / microl
APTT		seg
IP		%
INR		
Fibrinógeno		mg/dl

PERDIDA SANGUÍNEA 1° hora					ml
PÉRDIDA SANGUÍNEA 24 HORAS					ml
REINTERVENCIÓN por sangrado	SI (0)		NO (1)		
TRANSFUSIONES 24 HORAS					
CONCENTRADO HEMATIES ..... ml	PFC ..... ml	FIBRINÓGENO .....gramos	PLAQUETAS .....pool	FACTOR VII	COMPLEJO PROTROMBINICO

**COMPLICACIONES**

**COMPLICACIONES RESPIRATORIAS:**

TRALI: No (0)  Si (1)

SDRA: No (0)  Si (1)

EAP: No (0)  Si (1)

DIAS IOT.....

**COMPLICACIONES RENALES:**

FRACASO RENAL AGUDO: No (0)  Si (1)

HEMOFILTRACIÓN: No (0)  Si (1)

COAGULOPATÍA: No (0)  Si (1)

SHOCK HIPOVOLEMICO: No (0)  Si (1)

SHOCK CARDIOGÉNICO. No (0)  Si (1)

**INFECCIONES**

INFECCIONES SISTÉMICAS: No (0)  Si (1)

INFECCIONES LOCALES: No (0)  Si (1)

Especificar:

Abdominal (0)

Pulmonar (1)

Urinaria (2)

Herida quirúrgica (3)

SHOCK SÉPTICO: No (0)  Si (1)

**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS:** No (0)  Si (1)

Especificar:

Convulsiones (0)

Agitación (1)

Síndrome confusional (2)

ACV hemorrágico (3)

ACV isquémico (4)

**REINTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:** No (0)  Si (1)

DÍAS DE ESTANCIA EN UCI.....

DIAS TOTALES DE INGRESO HOSPITALARIO .....

REINGRESO EN UCI: NO (0)  SI (1)

CAUSA :

Insuficiencia Respiratoria (0)

Insuficiencia Renal (1)

Infección (2)

Reintervención (3)

Hemorragia (4)

Otras (5)  Especificar.....

**SEGUIMIENTO**

Fecha fin de seguimiento: .....

Exitus : No (0)  Si (1)

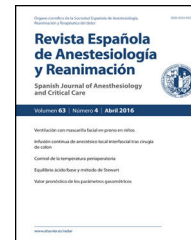
Exitus relacionado : No (0)  Si (1)

Fechas de éxitus:



# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ORIGINAL

## Optimización transfusional en el trasplante de hígado usando terapia guiada por pruebas viscoelásticas



N. Lekerika Royo<sup>a,\*</sup>, A. Martínez Ruiz<sup>a</sup>, J. Arco Vázquez<sup>a</sup>, R.M. Gutiérrez Rico<sup>a</sup>, L. Prieto Molano<sup>a</sup>, E. Arana Arri<sup>b</sup> y A. Valdivieso Lopez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Anestesiología y Cuidados Críticos, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

<sup>b</sup> Unidad de Epidemiología Clínica, BioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

<sup>c</sup> Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

Recibido el 24 de octubre de 2019; aceptado el 13 de enero de 2020

Disponible en Internet el 18 de mayo de 2020

### PALABRAS CLAVE

Trasplante hepático;  
Transfusión  
sanguínea;  
Tromboelastometría;  
Hemostasia;  
Coagulación  
sanguínea

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la disminución de la transfusión de concentrados de hematíes en el trasplante hepático después de la introducción de la tromboelastometría como monitorización de la coagulación.

**Método:** Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo (n = 92), aleatorizado en dos grupos. El grupo A (control), en el cual la terapia de transfusión se basaba en las analíticas convencionales, y el grupo B (ROTEM). Analizamos la transfusión de unidades de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado, unidades de plaquetas, así como el uso de fibrinógeno y ácido tranexámico. Usamos el test chi cuadrado para la comparación de proporciones y el test t de Student para la comparación de medias cuando la distribución era normal, y cuando no lo era, el test U de Mann-Whitney.

**Resultados:** En el grupo A, el 84,8% de los pacientes requirieron una transfusión de concentrado de hematíes, con una media de 4 (1,5-6), comparado con el 67,4% en el grupo B, con una media de 2 (0-4) (p < 0,05). También encontramos diferencias en las siguientes variables: la transfusión de plasma fresco congelado fue del 84,8%, con una media de 5 (2-12) unidades en el grupo A y el 56,5% de pacientes fueron transfundidos con una media de 1 (0-4,5) en el grupo B (p < 0,001). Respecto a la administración de fibrinógeno, fue del 6,5% en el grupo A y del 34,8% en el grupo B (p < 0,01). El modelo de análisis multivariante nos muestra la asociación existente entre el tiempo de clampaje, la hemoglobina preoperatoria, la hipertensión portal y estar o no en el grupo tratamiento con la necesidad de transfusión perioperatoria. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones en el postoperatorio inmediato en los dos grupos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [natalialekerika@gmail.com](mailto:natalialekerika@gmail.com) (N. Lekerika Royo).

**Conclusiones:** La introducción de un algoritmo basado en la tromboelastometría (ROTEM) en el trasplante hepático reduce la tasa de transfusión de concentrado de hematíes y plasma fresco congelado. El uso de los puntos de corte derivados de la tromboelastometría nos conduce a detectar mayores requerimientos de fibrinógeno comparado con los análisis de laboratorio convencionales.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Liver transplantation;  
Blood transfusion;  
Thromboelastometry;  
Hemostasis;  
Blood coagulation

## Transfusional optimization in liver transplant using viscoelastic test guided therapy

### Abstract

**Background:** Assess the reduction of packed red blood cells (PRBCs) transfusion in liver transplantation (LT) after the introduction of the thromboelastometry as intraoperative coagulation monitor.

**Methods:** We conducted a retrospective cohort study (n=92), randomized into two groups: group A (control), in whom transfusion therapy was based on conventional laboratory tests (CLT), and group B (ROTEM), whose blood transfusion was performed as protocolized algorithms, guided by thromboelastometry (ROTEM). We analyzed packed red blood cells (PRBCs) units, transfused units of fresh frozen plasma (FFP), platelets units, fibrinogen and tranexamic acid. We used the chi square test for the comparison of proportions and Student's t test to compare means when the distribution was normal. Otherwise, Mann-Whitney U test was performed.

**Results:** In group A 84.8% of patients required transfusion of PRBCs, with a median (IQR) of 4 (1.5-6), compared with 67.4% in group B with a median (IQR) of 2 (0-4) ( $P < .05$ ). We also found differences in the following variables: FFP transfusion rate was 84.8% with a median (IQR) of 5 (2-12) IU in group A and 56.5% (median (IQR) of 1 (0-4.5) in B ( $P < .001$ ) and in the fibrinogen administration, that was 6.5% in group A and 34.8% in group B ( $P < .01$ ). Backward stepwise logistic regression model showed associations between the clamping time, the preoperative hemoglobin, the portal hypertension (PHT) and being or not in the treatment group and the need for perioperative transfusion. We didn't find significant differences in the incidence of complication during the early postoperative period between the two groups.

**Conclusions:** The introduction of thromboelastometry (ROTEM) measurements in hemostatic therapy algorithms reduces the transfusion rate of FFP and PRBCs during liver transplantation. The using of ROTEM derived thresholds leads to detecting higher requirements of fibrinogen compared to conventional laboratory tests.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trasplante hepático (TH) sigue siendo una intervención quirúrgica con una gran pérdida de sangre y una necesidad importante de transfusión de productos sanguíneos debido a que la coagulación está alterada y a menudo comprometida en el receptor.

En condiciones fisiológicas, el sistema hemostático en pacientes cirróticos alcanza un nuevo equilibrio que se encuentra determinado por la disminución paralela de los factores pro y anticoagulantes; sin embargo, este equilibrio no es tan estable como el que encontramos en personas sanas, que tienen un exceso de procoagulantes y anticoagulantes. La definición de esta condición es «hemostasia reequilibrada», un nuevo concepto introducido por Tripodi, Mannucci y Lisman<sup>1,2</sup>. La adquisición de este concepto ha introducido nuevos conocimientos con respecto al manejo de la hemostasia.

El concepto de que los pacientes con enfermedad hepática estable tienen un mayor riesgo de sangrado, basado únicamente en anomalías de las pruebas de coagulación convencionales, como el tiempo de protrombina (TP) y el índice internacional normalizado (INR), actualmente se reconoce como una interpretación simplista de una situación extremadamente compleja<sup>3</sup>.

Aunque el TP y el INR se correlacionan con la gravedad de la enfermedad hepática y generalmente se consideran indicadores pronósticos, la utilidad del INR para evaluar el riesgo de hemorragia en pacientes con cirrosis es limitada<sup>1,4,5</sup>.

La complejidad y los cambios en las condiciones de coagulación durante el TH garantizan el uso de monitorización a pie de paciente. Hay dos dispositivos disponibles comercialmente, ambos basados en la invención original de Hartert<sup>6</sup> en 1948: la tromboelastografía (TEG) (Haemonetics Corporation, Braintree, MA, EE.UU.) y la tromboelastometría ROTEM (Thromboelastometry, TEM International GmbH,

Munich, Alemania). Proporcionan información en tiempo real sobre la calidad del coágulo y la cinética de su formación.

Los algoritmos de transfusión guiados por TEG para tratar la coagulopatía en el TH fueron introducidos por primera vez a principios de la década de 1980 por Kang et al.<sup>7</sup> en la Universidad de Pittsburgh, quien demostró que al usar un algoritmo basado en TEG los requisitos de transfusión se redujeron en un 30% en comparación con una cohorte histórica.

Hoy en día se recomienda el uso de algoritmos orientados a objetivos basados en pruebas viscoelásticas (grado 1C) en la recientes guías para el tratamiento de hemorragias masivas<sup>8</sup>.

El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar la reducción de la transfusión de concentrado de hematíes (CH) en el TH después de la introducción de la tromboelastometría como monitorización de la coagulación intraoperatoria en nuestro hospital terciario.

## Método

Este estudio de cohorte observacional retrospectivo fue aprobado por el comité de ética del hospital y todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión en el mismo.

Recopilamos los datos y reclutamos a los pacientes sometidos a TH de la base de datos del hospital, y estos pacientes se dividieron en dos grupos. El grupo A (control) corresponde a pacientes que fueron intervenidos en 2011, en los cuales la terapia de transfusión se basó en pruebas de laboratorio convencionales, como hemoglobina, recuento plaquetario, tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), índice de protrombina (IP), INR y fibrinógeno. El grupo B (ROTEM) incluyó pacientes trasplantados a lo largo de 2012, cuya transfusión de sangre se realizó con algoritmos protocolizados, guiados por tromboelastometría (ROTEM delta). Los datos registrados para cada paciente incluyeron sexo, edad, grado de severidad de la enfermedad hepática (MELD), creatinina preoperatoria, hemoglobina, IP, indicación de TH y datos de donantes. Las variables intraoperatorias recogidas incluyeron la isquemia fría y caliente y el tiempo quirúrgico. También los volúmenes totales de cristaloides y coloides y fármacos relacionados con la coagulación, como fibrinógeno, complejo protrombínico, factor VII y ácido tranexámico. La cantidad de producto transfundido se registró como el número de unidades administradas. Además, recopilamos datos de las complicaciones postoperatorias durante la hospitalización de los pacientes.

## Anestesia

El TH se realizó según el protocolo establecido por el grupo de anesthesiólogos formados para la materia. Los pacientes se monitorizaron con un electrocardiograma de 5 derivaciones, oximetría de pulso, capnografía, presión arterial invasiva y catéter de arteria pulmonar Swan-Ganz. Utilizamos anestesia intravenosa para la inducción y el mantenimiento del paciente. La fluidoterapia restrictiva se realizó con cristaloides/coloides (7-10 ml/kg/h). La técnica quirúrgica utilizada fue «Piggy-Back» en todos los casos. Después de la

cirugía, los pacientes fueron transferidos sedados y conectados a ventilación mecánica a la unidad de reanimación.

## Monitorización de la coagulación

Las pruebas de laboratorio convencionales se realizaron en ambos grupos (control y grupo de estudio) y las pruebas de coagulación ROTEM solo en el grupo B en los siguientes puntos de tiempo: después de la inducción, 20 min después del clampaje (en la fase anhepática) y 30 min después de la reperfusión. El protocolo de transfusión guiado por ROTEM se basó en los puntos de corte estandarizados de Goerlinger<sup>9</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes y las variables continuas utilizaron medidas de tendencia central. Una vez que se determinó que la distribución de la muestra era normal, se utilizó la prueba de chi cuadrado para la comparación de proporciones, y para comparar medias, la prueba t de Student. De lo contrario, se realizó la prueba de U de Mann-Whitney. El análisis estadístico de los datos se realizó con IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Lanzado 2012. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 21.0 Armonk, NY: IBM Corp.).

## Resultados

De los 92 pacientes reclutados en este estudio, 46 pertenecían al grupo ROTEM y 46 al grupo control. Sus datos demográficos quedan expuestos en la [tabla 1](#). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a los datos demográficos en ambos grupos.

El número de pacientes transfundidos y las cantidades de transfusión de productos sanguíneos se muestran en la [tabla 2](#). Hubo una diferencia significativa en el número de pacientes y en el número de unidades transfundidas en el caso de CH, plasma fresco congelado (PFC) y fibrinógeno durante el cirugía (en el grupo B transfundimos menos CH y PFC y más fibrinógeno). No hubo diferencias estadísticamente significativas durante las primeras 24 h en la unidad de reanimación de anestesia, y se observó que con respecto a la transfusión total, hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes transfundidos y la cantidad de unidades transfundidas en el caso de CH, PFC y fibrinógeno.

El análisis multivariante ([tabla 3](#)) mostró asociaciones entre el tiempo de clampaje, la hemoglobina preoperatoria, la hipertensión portal (HTP), el estar o no en el grupo de tratamiento y la necesidad de transfusión perioperatoria.

En el caso de la transfusión de CH, el análisis multivariante mostró asociaciones con la natremia del donante, la alanina aminotransferasa del donante, la natremia preoperatoria y la hemoglobina preoperatoria.

La transfusión de PFC se asoció al tiempo de clampaje, a la natremia preoperatoria, al fibrinógeno preoperatorio y a estar o no en el grupo control.

Finalmente, el análisis multivariante mostró una asociación entre la natremia del donante, la natremia preoperatoria del receptor, la cantidad de plaquetas



**Tabla 1** Características del paciente, del donante y de la cirugía

	Grupo control (n = 46)	Grupo ROTEM (n = 46)
<b>Características del paciente</b>		
Edad (años) <sup>a</sup>	56,0 (48,5-63,5)	69,0 (58,0-74,0)
Sexo (hombre/mujer), n (%)	35/10 (77,8/22,2)	31/15 (67,4/32,6)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	26,6 (4,1)	26,4 (5,9)
MELD <sup>a</sup>	12,7 (8,9-17,5)	13,3 (9,0-18,5)
SAPA II (Simplified Acute Physiology Score) <sup>a</sup>	16,0 (9,7-20,2)	16,0 (12,0-21,0)
Child-Pugh para cirrosis(A/B/C), n (%)	12/23/10 (26,7/51,1/22,2)	17/14/14 (37,8/31,1/31,1)
Grupo sanguíneo (A/B/AB/O), n (%)	23/3/5/15 (50,0/6,5/10,9/32,6)	19/6/1/20 (41,3/11,1/2,2/43,4)
<b>Indicación del TH</b>		
Carcinoma hepatocelular, n (%)	1 (2,2)	1 (2,2)
Cirrosis alcohólica, n (%)	22 (47,8)	20 (43,5)
Cirrosis virus hepatitis C, n (%)	20 (43,5)	11 (23,9)
Amiloidosis, n (%)	0 (0,0)	1 (2,2)
Fallo hepático agudo, n (%)	1 (2,2)	2 (4,3)
Hepatitis autoinmune, n (%)	0 (0,0)	1 (2,2)
Patología biliar, n (%)	1 (2,2)	6 (13,0)
Criptogénica, n (%)	0 (0,0)	3 (6,5)
Miscelánea, n (%)	1 (2,2)	1 (2,2)
<b>Tipo de trasplante</b>		
Primer trasplante, n (%)	40 (87,0)	43 (93,5)
Trasplante hepatorenal, n (%)	4 (8,7)	2 (4,3)
Retrasplante, n (%)	2 (4,3)	1 (2,2)
Diabetes (%)	31,1	15,2
Hipertensión arterial (%)	26,7	32,6
Hipertensión portal (%)	73,3	76,1
<b>Características del donante</b>		
Edad (años) <sup>a</sup>	68,0 (59,7-77,0)	68,9 (58,0-74,0)
Sexo (hombre/mujer), n (%)	26/20 (56,5/43,5)	25/21 (54,3/45,7)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	25,5 (23,4-29,2)	25,7 (23,4-28,7)
Grupo sanguíneo (A/B/AB/O), n (%)	24/2/3/17 (52,2/4,3/6,5/36,9)	18/2/0/26 (31,1/4,3/0,0/56,5)
<b>Causa de la muerte</b>		
Hemorragia cerebral, n (%)	38 (82,6)	34 (73,9)
Traumatismo, n (%)	8 (17,4)	8 (17,4)
Anoxia, n (%)	0 (0,0)	1 (2,2)
Otros, n (%)	0 (0,0)	3 (6,5)
Estancia en unidad de intensivos (días) <sup>a</sup>	1,5 (1,0-4,0)	1,0 (1,0-2,0)
<b>Datos analíticos<sup>a</sup></b>		
Natremia (mmol/L) <sup>a</sup>	147,0 (143,5-153,5)	145,0 (141,0-150,0)
Alanina aminotransferasa (IU/l) <sup>a</sup>	17,0 (13,0-27,0)	21,0 (13,5-30,0)
γ-Glutamil transferasa (IU/l) <sup>a</sup>	25,0 (15,0-70,7)	25,0 (13,5-47,0)
Lactato deshidrogenasa (IU/l) <sup>a</sup>	216,0 (154,5-256,0)	214,5 (187,5-291,2)
Diabetes (%)	16,7	17,9
Hipertensión arterial (%)	52,4	57,9
<b>Características de la cirugía/del injerto</b>		
Esteatosis > 30% (%)	0,0	2,3
Necrosis > 20% (%)	4,3	2,2
<b>Tiempo de isquemia (min)</b>		
Isquemia fría > 360 min	28,3%	24,4%
Isquemia fría <sup>a</sup>	292,0 (245,5-381,7)	270,0 (226,5-632,5)
Isquemia caliente>30 min	45,7%	57,8%
Isquemia caliente <sup>a</sup>	28,5 (24,7-42,2)	32,0 (27,5-45,5)
Tiempo de clampaje (min) <sup>a</sup>	35,0 (30,0-45,0)	40,0 (32,0-45,0)
Tiempo de trasplante (min) <sup>a</sup>	300,0 (270,0-336,2)	314,0 (285,2-350,2)
Tiempo de cirugía (min) <sup>a</sup>	227,0 (202,2-263,2)	228,5 (200,0-274,2)

<sup>a</sup> Datos expresados en medianas y rangos intercuartiles.<sup>b</sup> Datos expresados en medias y derivaciones estándar.

Sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 2** Número de pacientes transfundidos y cantidad de transfusiones de productos sanguíneos

	Pacientes transfundidos		p	Unidades transfundidas		p
	Grupo control (n = 46)	Grupo ROTEM (n = 46)		Grupo control (n = 46)	Grupo ROTEM (n = 46)	
	n (%)	n (%)		Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
<i>Transfusiones perioperatorias</i>						
Unidades CH	37 (80,4)	28 (60,7)	< 0,05	3 (1,0-5,5)	1,0 (0,0-4,0)	< 0,05
Unidades PFC	34 (73,9)	22 (47,8)	< 0,01	4,0 (0,5-12,0)	0,0 (0,0-4,0)	< 0,001
Unidades plaquetas	23 (50,0)	19 (41,3)	0,398	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,206
Fibrinógeno (g)	3 (6,5)	14 (30,4)	< 0,01	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	< 0,01
Ácido tranexámico (g)	26 (56,5)	20 (43,5)	0,206	0,54 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,209
<i>Transfusión postoperatoria en la unidad de reanimación durante 24 h</i>						
Unidades CH	13 (28,3)	13 (28,3)	0,592	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,988
Unidades PFC	13 (28,3)	9 (20,0)	0,327	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,418
Unidades plaquetas	6 (13,0)	4 (8,7)	0,502	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,534
Fibrinógeno (g)	0 (0,0)	2 (4,3)	0,153	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,155
Ácido tranexámico (g)	0 (0,0)	1 (2,2)	0,315	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,317
<i>Transfusión total</i>						
Unidades CH	39 (84,8)	31 (67,4)	< 0,05	4,0 (1,5-6,0)	2,0 (0,0-4,0)	< 0,05
Unidades PFC	39 (84,8)	26 (56,5)	< 0,01	5,0 (2,0-12,0)	1,0 (0,0-4,5)	< 0,001
Unidades plaquetas	24 (52,2)	22 (47,8)	0,673	1,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,286
Fibrinógeno (g)	3 (6,5)	16 (34,8)	< 0,01	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-2,0)	< 0,01
Ácido tranexámico (g)	26 (56,5)	20 (43,5)	0,206	0,54 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,218

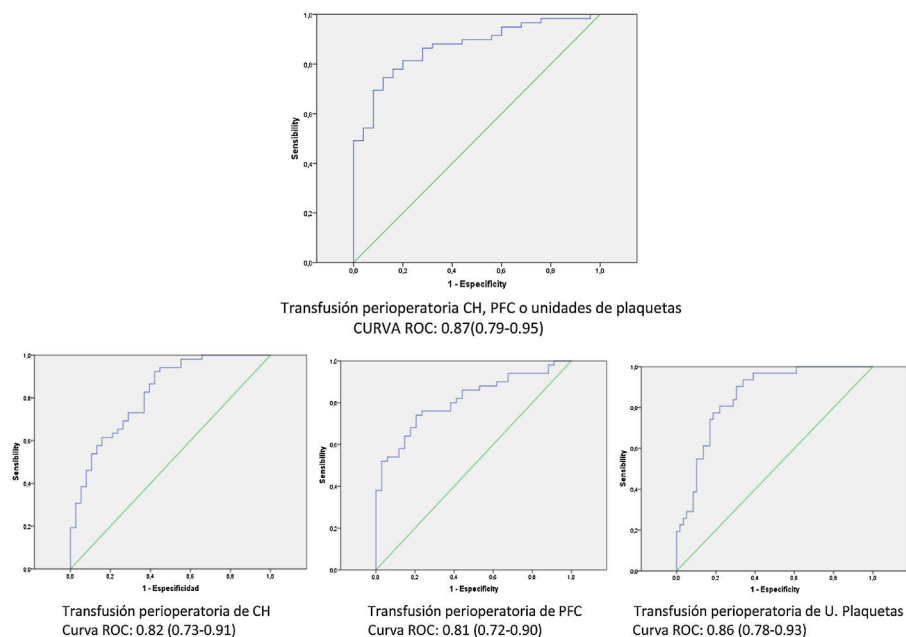
CH: concentrado de hematías; IQR: rango intercuartilico; PFC: plasma fresco congelado.

**Tabla 3** Análisis multivariante

	Sig.	OR	IC 95% para OR		Curva ROC	IC 95% para curva ROC	
			Inferior	Superior		Inferior	Superior
<i>Transfusión perioperatoria<sup>a</sup></i>							
Tiempo clampaje (min)	0,006	1,09	1,03	1,17			
Hemoglobina preoperatoria (g/dl)	0,001	0,55	0,38	0,79			
HTP	0,012	5,80	1,50	22,88	0,87	0,79	0,95
Grupo ROTEM	0,046	0,27	0,07	0,98			
<i>Transfusión perioperatoria CH</i>							
Natremia del donante (mmol/Ll)	0,003	1,13	1,04	1,23			
Alanino aminotransferasa donante (IU/l)	0,011	0,96	0,93	0,99			
Natremia preoperatoria (mmol/l)	0,013	0,82	0,71	0,96	0,82	0,73	0,91
Hemoglobina preoperatoria (g/dl)	0,041	0,73	0,54	0,98			
<i>Transfusión perioperatoria PFC</i>							
Tiempo de clampaje (min)	0,040	1,06	1,00	1,11			
Natremia preoperatoria (mmol/l)	0,008	0,81	0,70	0,95			
Fibrinógeno preoperatorio (mg/dl)	0,025	0,99	0,98	0,99	0,81	0,72	0,90
Grupo ROTEM	0,001	8,20	2,40	27,92			
<i>Transfusión de unidades de plaquetas perioperatoria</i>							
Natremia del donante (mmol/l)	0,024	1,11	1,01	1,21			
Natremia preoperatoria (mmol/l)	0,015	0,82	0,69	0,96			
Plaquetas preoperatorias (10 <sup>3</sup> /μl)	0,001	0,96	0,93	0,98	0,86	0,78	0,93
aPTT preoperatorio(seconds)	0,044	1,07	1,00	1,14			

CH: concentrado de hematías; HT: hipertensión portal; PFC: plasma fresco congelado.

<sup>a</sup> Transfusión de cualquiera, CH, PFC o plaquetas.



**Figura 1** Curvas ROC y diferentes variables en el análisis multivariante.

preoperatorias, el aPTT preoperatorio y la necesidad de transfusión de plaquetas durante el TH.

Se muestra el área bajo la curva ROC para la transfusión perioperatoria de CH, PFC y unidades de plaquetas (fig. 1).

Nuestro estudio no encontró diferencias significativas en la incidencia de complicaciones durante el periodo postoperatorio inmediato entre los dos grupos (tabla 4), y tampoco mostró diferencias en el tiempo de hospitalización, en pérdida del injerto o en número de muertes.

La tendencia intraoperatoria de los parámetros de laboratorio por grupos en diferentes momentos durante el TH se muestra en la figura 2. No hubo diferencias significativas en los niveles de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, aPTT y fibrinógeno durante el TH en los dos grupos. Sin embargo, hubo diferencia estadísticamente significativa en el IP durante el TH en los dos grupos.

## Discusión

El sangrado en las cirugías relacionadas con el hígado ocurre casi inevitablemente. Un sangrado importante puede requerir la transfusión de sangre u otros productos sanguíneos que se asocia con mayores tasas de morbilidad<sup>10-12</sup>.

Actualmente se sabe que las causas de sangrado son multifactoriales; además de los factores quirúrgicos, las alteraciones del sistema hemostático pueden contribuir al sangrado durante el TH. Todos los componentes del sistema hemostático (la pared vascular, las plaquetas, los factores de coagulación y la función fibrinolítica) pueden ser anormales en pacientes con una función hepática comprometida, y esto puede contribuir al sangrado durante la cirugía.

El impacto del manejo anestesiológico sobre la pérdida de sangre y el requerimiento transfusional se determina básicamente por el manejo de líquidos intraoperatorios, los puntos de corte transfusional que utilizamos y el uso de agentes farmacológicos<sup>13</sup>.

La sobrecarga de volumen causa un aumento del sangrado durante el TH<sup>14</sup>. La infusión agresiva de líquidos, incluido el PFC, puede aumentar en vez de prevenir la pérdida de sangre en estos pacientes<sup>15</sup>. Por lo tanto, la transfusión de hemoderivados puede ser necesaria en caso de hemorragia activa o grave, pero el uso profiláctico de hemoderivados se ha debatido a lo largo de los años<sup>16,17</sup>.

Wang et al.<sup>18</sup> demostraron que la cantidad de PFC utilizada durante el TH puede disminuirse notablemente con el uso de criterios de transfusión guiados con una prueba viscoelástica. Por lo tanto, esto sugirió que el uso de las pruebas de laboratorio convencionales podrían conducir a un sobretatamiento con PFC debido a que no reflejan el verdadero estado del sistema hemostático, al no poder evaluar el equilibrio procoagulante-anticoagulante que se puede observar en pacientes cirróticos<sup>19</sup>. Es cierto que las pruebas de laboratorio convencionales, como el TP y el aPTT, se usan frecuentemente en pacientes con insuficiencia hepática para evaluar la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, existe un problema que no se menciona con frecuencia en la literatura: aunque el TP se prolonga en muchos pacientes con enfermedad hepática, esto no significa necesariamente que tengan una tendencia hemorrágica<sup>20</sup>.

Como mostramos en la figura 2, de las tendencias intraoperatorias de los parámetros de laboratorio por grupos en diferentes momentos durante el TH, solo la diferencia en el IP (%) es estadísticamente significativa a lo largo del tiempo. Como sospechamos, en el grupo guiado por ROTEM los niveles de IP (%) son más bajos; esto induciría a pensar que la tendencia al sangrado en este grupo debería ser mayor, pero no lo es. Por lo tanto, una sobrecarga de volumen intentando optimizar el sistema hemostático no lo mejoraría y podría aumentar la pérdida de sangre y la necesidad de PFC y de plaquetas. Además del estudio de Wang et al.<sup>18</sup>, el nuestro muestra la disminución significativa de los requerimientos de PFC durante el TH después de la implementación de la

Tabla 4 Complicaciones

	Grupo control (n = 46) n (%)	Grupo ROTEM (n = 46) n (%)	p
<i>Complicaciones perioperatorias y postoperatorias (durante el ingreso)</i>			
Trombosis	3 (6,5)	2 (4,3)	0,645
Coagulopatía	1 (2,2)	3 (6,5)	0,753
TRALI	1 (2,2)	1 (2,2)	0,389
Insuficiencia renal aguda	16 (34,8)	20 (43,5)	0,138
Hemorragia	2 (4,3)	6 (13,0)	0,306
Shock hipovolémico	1 (2,2)	3 (6,5)	0,317
Shock cardiogénico	1 (2,2)	0 (0,0)	0,315
Reintervención	1 (2,2)	4 (8,7)	0,065
Disfunción del injerto	1 (2,2)	1 (2,2)	0,987
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	p
<i>Ingreso hospitalario</i>			
Estancia en la unidad de críticos	4,0 (3,0-5,5)	5,0 (3,0-7,0)	0,183
Estancia en el hospital	17,0 (13,5-26,5)	18,0 (14,0-24,0)	0,500
	n (%)	n (%)	p
<i>Pérdida del injerto</i>			
Pérdida total del injerto	3 (6,5)	4 (8,7)	0,694
Hasta el día 7 postoperatorio	0	0	
Hasta el día 28 postoperatorio	0	0	
Supervivencia libre de pérdida del injerto (años), media (DE)	4,9 (4,6-5,1)	3,9 (3,7-4,1)	0,981
	n (%)	n (%)	p
<i>Fallecidos</i>			
Fallecidos en total	4 (8,7)	8 (17,4)	0,216
Hasta el día 7	0	0	
Hasta el día 28	0	0	
Supervivencia (años), media (DE)	4,9 (4,6-5,1)	3,6 (3,3-4,0)	0,255

transfusión con criterios guiados por ROTEM. Esto intensifica la idea de que el uso de pruebas de laboratorio como el IP y el INR como guía transfusional puede conducir a un sobretratamiento con transfusión de PFC.

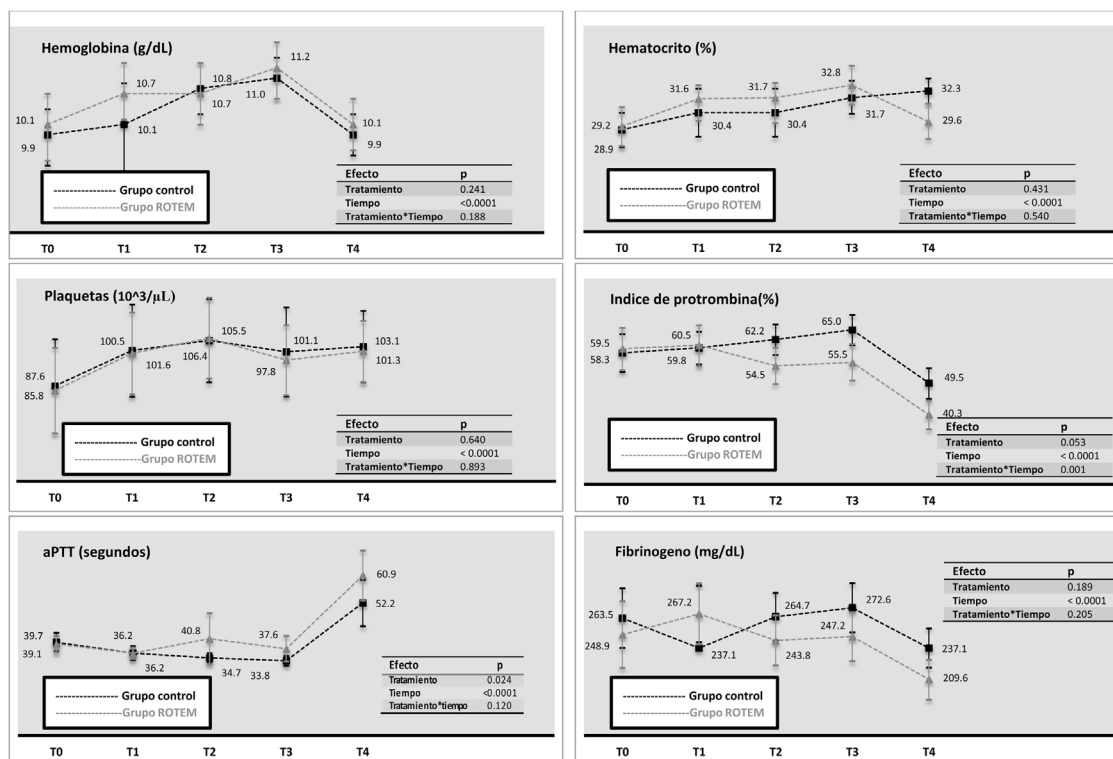
Nuestro estudio, a diferencia del de Wang, demuestra una reducción estadísticamente significativa de los requerimientos de CH durante el TH después de la implementación de la transfusión de criterios guiados por ROTEM. De acuerdo con esto, el uso de menos PFC en el grupo ROTEM no condujo a una pérdida de sangre adicional, como lo demuestran las bajas necesidades de CH durante el trasplante. Esta observación respalda la evidencia de que un manejo liberal de líquidos (incluido el uso liberal de productos sanguíneos como PFC) puede, paradójicamente, promover, en lugar de prevenir, la tendencia hemorrágica causada por la hipervolemia, un aumento de la hipertensión portal y, en consecuencia, un aumento de la sangre perdida<sup>14,15,21</sup>.

Otro hallazgo de nuestro estudio es el aumento estadísticamente significativo del uso de fibrinógeno en el grupo ROTEM. Con respecto a esto, Lang et al.<sup>22</sup> señalaron que la monitorización con pruebas viscoelásticas podría ser útil para la dosificación del fibrinógeno o el crioprecipitado rico en fibrinógeno<sup>23</sup>. El método de Clauss puede

dar niveles falsamente altos en presencia de dextrano e hidroxietilalmidón<sup>24</sup>, y el FIBTEM puede ofrecer una mejor monitorización para evaluar la contribución del fibrinógeno funcional en entornos perioperatorios.

La firmeza del coágulo, medida por ROTEM, aumenta de manera dependiente de la concentración de fibrinógeno. Según publicaron Noval-Padillo et al.<sup>25</sup>, el ROTEM detecta déficits funcionales de fibrinógeno no identificados previamente. Por lo tanto, el uso de fibrinógeno como terapia de primera línea para corregir el sangrado perioperatorio y la reducción del uso de PFC, de concentrados de plaquetas o de ambos, previene de los efectos adversos derivados de la transfusión de productos sanguíneos alogénicos.

Los resultados de estudios previos que identifican los factores de riesgo de hemorragia intraoperatoria siguen siendo contradictorios. Massicotte et al.<sup>26</sup>, basándose en estudios a lo largo de los años, identificaron tres predictores independientes de la transfusión de PFC (evitar la transfusión de PFC, la flebotomía y la hemoglobina de inicio). Describieron un modelo que predecía la necesidad de transfusión de CH en cada paciente e identificaron a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de las estrategias de ahorro de sangre<sup>27</sup>. Hoy en día hay suficiente evidencia para afirmar



**Figura 2** Tendencia intraoperatoria de los parámetros de laboratorio por grupos y en diferentes momentos del trasplante hepático. T0: basal; T1: durante hepatectomía; T2: 10 min antes del clampaje; T3: 20 min después del clampaje; T4: 30 min después de la perfusión.

que la transfusión de PFC se vincula con un aumento de la necesidad de CH, por lo que tratamos de identificar los factores que podrían predecir la transfusión perioperatoria de PFC, CH, plaquetas o cualquiera de ellos. La [tabla 3](#) muestra nuestro análisis multivariante que predice la probabilidad de estas transfusiones. Hay 4 variables que predicen la necesidad de transfusión, tanto de CH, PFC y plaquetas: el tiempo de clampaje, la hemoglobina preoperatoria, la hipertensión portal y la terapia guiada por tromboelastometría. La curva ROC de este modelo es 0,87 (IC: 0,79-0,95).

Chidananda Swamy<sup>28</sup> publicó que la cantidad de sangrado durante el TH se correlaciona con muchos factores, como las anomalías hemostáticas, la hipertensión portal, la existencia de colaterales, la trombosis de la vena porta, la cirugía abdominal previa, el mal funcionamiento del nuevo hígado, la gravedad de la enfermedad hepática, la experiencia del cirujano y la duración de la fase anhepática. Esto apoya nuestros hallazgos. Nuestro estudio muestra que hay factores que son difíciles de modificar, como el tiempo de clampaje o la existencia de hipertensión portal, pero, por otro lado, hay factores, como la hemoglobina preoperatoria y el uso de una terapia guiada por tromboelastometría, que pueden convertirse en un área de mejora.

Parece lógico que el valor inicial de la hemoglobina sea un factor predictivo de la transfusión de CH. Tiene sentido pensar que si el valor inicial de la hemoglobina es alto, la transfusión de CH disminuiría. Sin embargo, las transfusiones no están solo determinadas por la cantidad de sangre perdida durante la cirugía, sino también por los umbrales de transfusión adoptados<sup>29</sup>. La aceptación de umbrales de

transfusión más bajos, como hemoglobina de 7 g/dl, contribuye a una reducción en el uso de sangre y otros productos sanguíneos<sup>28</sup>.

En nuestro estudio, el manejo de la hemostasia guiada por ROTEM o no (según el grupo de tratamiento) se asocia con una disminución de la transfusión perioperatoria. Esto respalda la idea de la utilidad del ROTEM para reducir la pérdida de sangre y transfusión durante el TH. Sin embargo, una limitación de nuestro estudio es que los puntos de corte de la terapia de transfusión fueron valores de ROTEM estándar dentro de los límites normales, y es posible que estos valores, derivados de una población sana, no predigan el sangrado en pacientes con enfermedad hepática, ya que el estudio no está diseñado para examinar esta cuestión. Por lo tanto, los investigadores han postulado que el uso de puntos de corte de transfusión de PFC y plaquetas más altos no predispone a los receptores a mayor pérdida de sangre<sup>30</sup>. Se necesitan estudios adicionales para identificar los puntos de corte que predicen mejor el sangrado.

En conclusión, este estudio confirma que la introducción de las mediciones de los test viscoelásticos en algoritmos de terapia hemostática reduce la tasa de transfusión de PFC y CH durante el TH. Debemos ser muy cautelosos al interpretar los resultados de los test convencionales, dado que el sangrado en pacientes cirróticos se asocia más a menudo con hipertensión portal que con trastornos de la coagulación, por lo que se debe evitar la transfusión de plasma innecesaria en un esfuerzo fallido para corregir la coagulación. Nuestros resultados están en la línea de estudios previos que sugieren



que la transfusión de PFC fue la variable más vinculada a los requerimientos de CH.

Nuestros resultados muestran que el uso de puntos de corte derivados de ROTEM nos lleva a una detección de mayores requerimientos de fibrinógeno en comparación con los test convencionales de laboratorio. Además, la administración de fibrinógeno en una primera línea de tratamiento se asoció a una disminución de la transfusión de sangre.

Necesitamos estudios adicionales para identificar puntos del corte en el contexto del TH.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *J Hepatol.* 2010;53:362–71.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011;365:147–56.
- Mallett S. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation (TEG/ROTEM) in patients with liver disease and during liver transplantation. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:527–37.
- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G, Battocchia A, Bernardi M, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. *J Hepatol.* 1986;2:165–73.
- Tripodi A, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: Reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol.* 2007;46:727–33.
- Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948;26:577–83.
- Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg.* 1985;64:888–96.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, de Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270–382.
- Goerlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hamostaseologie.* 2006;26 Suppl 2:S64–75.
- Hendriks HGD, Meer J, Wolf JTM, Peeters PMJG, Porte RJ, Jong K, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2005;17:673–9.
- Cacciarelli TV. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg.* 1999;134:25.
- Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant.* 2003;9:1320–7.
- Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: Prevention and treatment. *Clin Liver Dis.* 2009;13:145–54.
- Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine M-P, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transplant.* 2006;12:117–23.
- Lekerika N, Gutiérrez Rico RM, Arco Vázquez J, Prieto Molano L, Arana-Arri E, Martínez Indart L, et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing orthotopic liver transplantation: Effects on intraoperative blood transfusion and postoperative complications. *Transplant Proc.* 2014;46:3087–91.
- Lisman T, Caldwell SH, Porte RJ, Leebeek FWG. Hemostasis in chronic liver disease. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2062–3.
- Massicotte L, Sassine M-P, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. *Anesth Analg.* 2004;8:1245–51.
- Wang S-C, Shieh J-F, Chang K-Y, Chu Y-C, Liu C-S, Loong C-C, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: Randomized clinical trial. *Transplant Proc.* 2010;42:2590–3.
- Clevenger B. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6146.
- Lisman T, Leebeek FWG. Hemostatic alterations in liver disease: A review on pathophysiology clinical consequences, and treatment. *Dig Surg.* 2007;24:250–8.
- Massicotte L, Perrault M-A, Denault AY, Klinck JR, Beaulieu D, Roy J-D, et al. Effects of phlebotomy and phenylephrine infusion on portal venous pressure and systemic hemodynamics during liver transplantation. *Transplantation.* 2010;89:920–7.
- Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, et al. The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 2009;108:751–8.
- Chakroun T, Gerotziafas G, Seghatchian J, Samama M, Hatmi M, Elalamy I. The influence of fibrin polymerization and platelet-mediated contractile forces on citrated whole blood thromboelastography profile. *Thromb Haemost.* 2006;95:822–8.
- Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995;6:743–6.
- Noval-Padillo JA, León-Justel A, Mellado-Miras P, Porrás-López F, Villegas-Duque D, Gómez-Bravo MA, et al. Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: Implications in the use of allogenic blood. *Transplant Proc.* 2010;42:2973–4.
- Massicotte L, Capitanio U, Beaulieu D, Roy J-D, Roy A, Karakiewicz PI. Independent validation of a model predicting the need for packed red blood cell transfusion at liver transplantation. *Transplantation.* 2009;88:386–91.
- Spahn DR, Theusinger OM, Hofmann A. Patient blood management is a win-win: A wake-up call. *Br J Anaesth.* 2012;108:889–92.
- Chidananda Swamy M. Blood transfusion practices in liver transplantation. *Indian J Anaesth.* 2014;58:652.
- Mandell MS, Tsou MY. The development of perioperative practices for liver transplantation: Advances and current trends. *J Chinese Med Assoc.* 2008;71:435–41.
- Wang S-C, Lin H-T, Chang K-Y, Mandell MS, Ting C-K, Chu Y-C, et al. Use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transplant.* 2012;18:1253–7.